Ueber die Beziehungen von chemischer Constitution, Vertheilung und pharmakologischer Wirkung.

Vortrag,
gehalten im Verein für Innere Medicin am 12. December 1898

von

Professor **P. Ehrlich,**
Frankfurt a. M.

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. wellcome
Coll. pam
No. QV 4
1898
E33u

Während bis vor wenigen Jahren die Beziehungen zwischen Chemie und Medicin sich im Allgemeinen mehr in den Grenzen einer rein theoretischen Wissenschaft bewegten, ist in dem letzten Jahrzehnt in dieser Beziehung ein solcher Umschwung eingetreten, wie er in der Geschichte der Medicin selten vorgekommen ist. Man kann mit Recht behaupten, dass zur Zeit die chemische Richtung die Achse darstellt, um welche die hauptsächlichsten Bestrebungen der jetzigen Medicin gravitiren und deren Pole einerseits durch die synthetische Construction neuer Heilmittel, andererseits durch Auffindung der specifischen Heilprodukte lebender Zellen gegeben sind. Der Gegensatz dieser beiden Richtungen ist ein ausserordentlich grosser — in dem einen Falle bedient man sich der Retorte und einfacher, durchsichtiger Reactionen, in dem anderen der geheimnissvollen und so unendlich zweckmässigen Kräfte der belebten Natur. Welch grösseren Gegensatz können wir uns denken als denjenigen, welcher besteht zwischen einem der modernen Medikamente, deren Constitution bis ins feinste Detail aufgeklärt ist, und dem Diphtherie-Antitoxin, welches nur durch seine specifische Wirkung erkennbar ist, und von dem wir in rein chemischer Beziehung garnichts wissen. Sind doch an der Aufgabe, derartige Körper in reiner Form darzustellen und ihnen chemisch nahe zu treten, die Kräfte der besten Chemiker gescheitert, und ist aus der unendlichen Arbeit nichts hervorgegangen als die Ueberzeugung, dass es sich um Atomgruppirungen von höchster Complicirtheit handeln muss, die der chemischen Enthüllung zur Zeit vollkommen unerreichbar sind und es voraussichtlich noch lange bleiben werden.

Unter dem Einfluss dieser und ähnlicher Ueberlegungen hat sich denn in weiten Kreisen die Annahme gebildet, dass die chemo- und biotherapeutische Richtung grundsätzlich von einander geschieden seien; sollten doch — wie dies noch vor zwei Jahren von autoritativer Seite angenommen wurde — die Antitoxine nach Art specifisch wirkender (physikalisch gedachter) Kräfte wirken! Würde diese Krafttheorie zu Recht bestehen, so wäre jede Möglichkeit die Gegensätze zu überbrücken vollkommen ausgeschlossen, da dann jedes Tertium comparationis fehlte.

Stellt man sich aber auf den Standpunkt, dass beide Principien auf rein chemischen Wege ihre Kräfte entfalten, so ergeben sich ohne Weiteres Fragestellungen, die für die Fortbildung der Therapie von grosser Bedeutung sind. Von dieser Ueberzeugung ausgehend habe ich mich in den letzten Jahren be-

müht, dis chemische Theorie der Toxin- und Antitoxinwirkung experimentell zu erweisen, und ich darf wohl das Verdienst in Anspruch nehmen, 1. durch Einführung der Reagensglasversuche, 2. durch systematische Erforschung der gegenseitigen Sättigungsverhältnisse und 3. durch den Nachweis der Toxoide und ihrer verschiedenen Modifikationen der chemischen Auffassung in weiteren Kreisen Geltung verschafft zu haben.

I.

Wenn also sowohl die Medikamente bekannter Constitution, als die biotherapeutischen Produkte nur auf chemischen Wege wirken, beide chemisch den Organismus beeinflussen, so ist die erste Aufgabe festzustellen, auf welche Momente denn die so verschiedenartige Wirkung, die den beiden Körperklassen zukommt, zurückzuführen ist. Es empfiehlt sich bei diesen Betrachtungen, von den einfachsten Verhältnissen auszugehen, und an erster Stelle die Wirkungsweise chemisch gut erkannter Körper festzustellen.

Insbesondere handelt es sich darum, die Beziehungen, welche zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung herrschen, aufzuklären, die gerade in der modernen synthetischen Richtung der letzten Jahrzehnte eine so hervorragende Rolle spielen. Die Geschichte dieser Richtung ist eine relativ kurze, sie datirt von dem Jahre 1859, in welchem Stahlschmidt den Nachweis erbrachte, dass Strychnin durch Einführung einer Methylgruppe seine tetanisirende Wirkung einbüsst und in ein lähmendes Gift von curareartiger Wirkung übergeht. Da sich bei der Methylirung eine Ammoniumbase bildet, untersuchten Fraser und Braun eine Reihe von anderen Ammoniumbasen, welche sich von verschiedenen Alkaloiden ableiteten und stellten fest, dass all diesen verschiedenen Körpern curareartige Wirkung zukommt. Seit dieser Zeit sind eine grosse Zahl von Ammoniumbasen untersucht worden, welche sich von den verschiedenartigsten Alkaloiden ableiteten, die fast insgesammt die gleichen Wirkungen zeigten. Der Schlussstein dieses Gebäudes ist erst in den letzten Jahren von Böhm erbracht, welcher zeigte, dass das Curarin selbst eine Ammoniumbase ist. Böhm zeigte, dass in den Curaresorten ein tertiäres Alkaloid Curin enthalten ist, das von geringer Toxicität ist. Wurde das Curarin der Methylirung unterworfen, so entstand eine Ammoniumbase, die in ihren Eigenschaften und Wirkungen vollkommen dem natürlichen Curarin entsprach und die etwa 260 mal so toxisch war, als der Ausgangskörper. Seit dieser Zeit sind diese Fragen von einer grossen Reihe von Untersuchern wie Nencki, Jaffé, Filehne, Mering, Brunton, Brieger, Gibbs, Aronam, an einer Vielheit von Verbindungen geprüft worden; ich muss mir aber versagen, auf die Einzelheiten hier einzugehen, und mich auf eine kurze Uebersicht desjenigen, was sich beim Ausbau der synthetischen Heilmittel ergeben hat, beschränken.

In erster Linie kommen die künstlichen Antifebrilia in Betracht, als deren Haupttypen die Antipyrin- und Phenacetinreihe zu gelten haben. Die Entstehungsgeschichte dieser beiden Klassen ist eine ganz verschiedene. In dem

einen Falle ging man davon aus, dass im Chinin ein hydrirtes Chinolinderivat enthalten ist und suchte durch einfachere Verbindungen den gleichen Zweck zu erreichen. Nachdem Chinolin, Kairin und Thallin sich nur wenig bewährt hatten, gelangte man schliesslich zu dem so brauchbaren Antipyrin.

Die zweite Gruppe, welche das Phenacetin und seine zahlreichen Verwandten umfasst, verdankt ihre Entstehung nicht theoretischen Spekulationen, sondern einem auf einer Verwechselung beruhenden Zufall.

Von andern Heilmitteln ist besonders die Entdeckung Baumann's von der schlaferregenden Wirkung des Sulfonals von grosser praktischer wie theoretischer Bedeutung gewesen. Das Gleiche gilt von der Herstellung der neuern Anästhetica (Orthoform und Eucaïn), die sich eng an die Erkenntniss von der Constitution des Cocains anschlossen. Die in neuer Zeit immer mehr zu Tage tretenden, von Nencki begründeten Bestrebungen, Nebenwirkungen, wie sie einige Heilmittel wie Guajacol und Formaldehyd besitzen, dadurch zu umgehen, dass man durch geeignete Combination und Paarung ein allmäliges Freiwerden der wirksamen Componente veranlasst, sind zwar praktisch von Bedeutung, haben aber für die Frage nach Zusammenhang von Constitution und Wirkung kein grosses Interesse.

Wenn wir nun fragen, welche Folgerungen sich aus der grossen therapeutischen Reihe, die viele Hunderte von verschiedenen Arzneimitteln umfasst, für die Lehre von dem Zusammenhang zwischen Constitution und Wirkung ergeben, so ist die Ausbeute immerhin noch eine recht dürftige.

Im Wesentlichen sind es folgende Punkte:

1. Die Erkenntniss, dass die antipyretische Wirkung der Anilin- und Amidophenolderivate (Phenacetin) innerhalb gewisser Grenzen der Menge des im Organismus abgespaltenen p-Amidophenol proportional ist (Hinsberg). Dementsprechend sind Verbindungen, die durch ungeeignete Substitution der Amidogruppe oder des Kernes (p-Amidoacetophenon $NH_2.C_6H_4.CO.CH_3$) das Freiwerden von p-Amiodophenol nicht zulassen, als Antifebrilia nicht verwendbar.

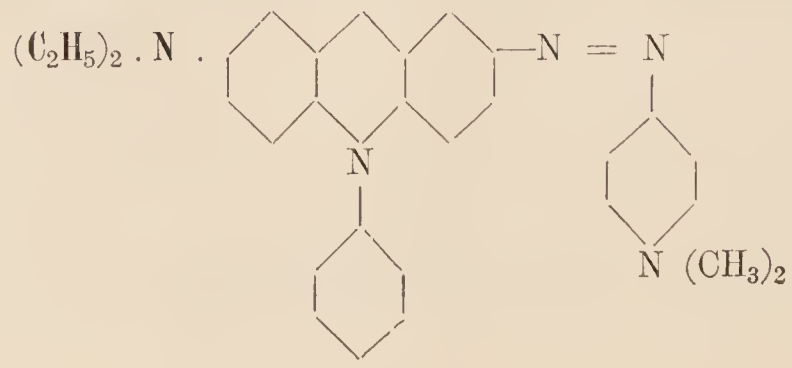
2. Dass in der Pyridinreihe die hydrirten Produkte wirksamer sind als die Stammkörper, haben Kendrick, Dewar, Filehne nachgewiesen. So ist Piperidin $C_5H_{10}NH$ ein weit stärkeres Gift, als Pyridin C_5H_5N. Dass hierbei die Umbildung des tertiär gebundenen Stickstoffatoms in die Iminogruppe eine gewisse Rolle spielt, folgt aus der besonders in der Tetrahydrochinolinreihe gemachten Beobachtung Filehne's, dass Ersetzung des Imidwasserstoffatoms durch Alkoholradikale die Reizwirkung herabmindert.

3. Der Nachweis, dass durch Einführung saurer, salzbildender Reste (wie SO_3H und CO_2H) die antipyretische Funktion der Antifebrilia aufgehoben wird (Ehrlich, Aronson, Nencki, Penzoldt). Dementsprechend sind die Acetanilidoessigsäure $C_6H_5.N(COCH_3)CH_2CO_2H$, die Acetanilinsulfosäure $C_6H_5.NH.CO.CH_2SO_3H$, die Carbon- und Sulfosäuren des Phenacetins, das dem Phenacetin ähnliche Aethoxyphenylglycin nach dieser Richtung unwirksam.

$$C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5\\NH.CH_2.CO_2H\end{cases}$$

4. Der durch Filehne, Einhorn, Ehrlich und Poulson erbrachte Nachweis des anästhesiophoren Charakters des Benzoylrestes, Homologe des Cocain, wie sie durch Einführung anderweitiger Säurereste, z. B. Bernsteinsäure, Phenylessigsäure, Zimmtsäure in dem Ecgoninmethylester entstehen, entbehren der anästhesirenden Eigenschaften. Als Resultat dieser Erkenntniss ergab sich die Herstellung neuer wirksamer Anästhetica, die die Benzoylgruppe als wirksames Agens enthielten (wie Eucain [Merling] und Orthoform und Nirwanin [Einhorn]).

5. Die Funktion der Aethylgruppe: Dieselbe ist in schärfster Weise klargelegt worden durch die von Baumann gefundene Thatsache, dass die schlaferregende Wirkung gewisser Disulfone ausschliesslich auf der Anwesenheit von Aethylgruppen beruht und mit der Zahl der Gruppen wächst (Sulfonal $(CH_3)_2 . C . (SO_2C_2H_5)_2$ und Trional $CH_3 . (C_2H_6) . C . (SO_2C_2H_5)_2$). Von anderen Schlafmitteln, die zum Theil der Aethylgruppe ihre Wirksamkeit zu verdanken haben, sind zu erwähnen das Amylenhydrat $C(CH_3)_2 . (C_2H_5) . OH$ und das Aethylurethan $NH_2 . CO . OC_2H_5$. Weiterhin tritt bei einer anderen Reihe von Verbindungen der Einfluss des Aethylrestes sehr scharf zu Tage. Bei einem künstlichen Süssstoff, dem Dulcin, dessen Süsskraft etwa 200mal so stark ist als die des Rohrzuckers, gelangt sie besonders deutlich zum Ausdruck. Dasselbe ist nämlich ein in der Para-Stellung äthoxylirter Phenylharnstoff $C_2H_5.O.C_6H_4.NH.CO.NH_2$; da weder der einfache Phenylharnstoff noch die dem Dulcin entsprechende Methoxy-Verbindung $CH_3 . O . C_6H_4 . NH . CO . NH_2$ irgend welchen süssen Geschmack besitzen, muss man diesen nothgedrungenerweise auf eine Funktion der Aethylgruppe zurückführen. Von Arzneimitteln, die den Aethoxylrest enthalten, sind noch zu erwähnen Phenacetin $C_2H_5 . O . C_6H_4 . NH . CO . CH_3$ und zwei Anästhetica, das Holocain $C_2H_5 . O . C_6H_4 . NH . C(CH_3) : N . C_6H_4 . OC_2H_5$ und das Acoin, die sich alle drei vom Phenetidin ableiten. Von Bedeutung und Wichtigkeit ist es, dass aus der ganzen Reihe der Alkohole sich nur der Aethylalkohol als Genussmittel eingebürgert hat und dass zu allen Zeiten das Bestreben dahin ging, denselben möglichst rein, d. h. von den niederen und höheren Verwandten frei zu erhalten. In all diesen Beispielen handelt es sich um Beeinflussung des Nervensystems, und zwar sowohl des centralen (Sulfonal, Aethylurethan, Amylenhydrat, Alkohol), wie der peripheren Endigungen (Dulcin, Anästhetica). Wir werden daher wohl nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, dass die Aethylgruppe in einen gewissen Connex zum Nervensystem treten muss. In dieser Beziehung ist vielleicht eine Beobachtung von Bedeutung, die ich in Gemeinschaft mit Dr. Michaelis gemacht habe. Wir fanden nämlich, dass ein blaugrüner Azofarbstoff, welcher aus der Combination von diazotirtem Diäthylsaffranin und Dimethylanilin entsteht und welcher demgemäss die Constitution



besitzt, die Eigenschaft hat, ähnlich wie das Methylenblau die Nervenendigungen überlebender Gewebeorgane zu färben, während die entsprechenden Farbstoffe, die sich vom Saffranin, Tolusaffranin und Dimethylsaffranin ableiten, diese Fähigkeit nicht besitzen. Erst später erhielten wir einen zweiten Farbstoff unbekannter Constitution, der dieselben neurotropen Eigenschaften besass; wir nahmen daher sofort an, dass auch dieser Körper einen Diäthylaminrest enthalten würde, und erhielten auf unsere Anfrage von Seiten der Hersteller unsere Vermuthung bestätigt. Es dürften diese färberischen Versuche, die wir in anderen Farbstoffklassen fortführen werden, eine werthvolle Bestätigung der oben ausgesprochenen Anschauung über die Funktion des Aethyls darstellen.

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, dass unsere thatsächlichen Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen Constitution und Wirkung sich noch in den allerersten Anfängen befinden und dass wir die Hoffnung auf Grund theoretischer Conceptionen neue Heilmittel von vorher bestimmter Wirkung zu construiren, wohl noch auf lange Zeit werden aufschieben müssen. Der Mangel ausreichender positiver Kenntnisse tritt für den Kenner deutlich zu Tage in dem Stillstand, welcher in dem so hoffnungsvoll inaugurirten Gebiete eingetreten ist. Die zahllosen Arzneistoffe, mit denen in den letzten Jahren die Medicin überschüttet war und von denen sich nur die wenigsten bewährt haben und einen wirklichen Fortschritt bedeuteten, haben den anfänglichen Enthusiasmus rasch abgekühlt und das Gefühl einer gewissen Gleichgiltigkeit erweckt, das durch die leider immer mehr zu Tage tretende Reklame noch erheblich gesteigert wird. Abgesehen von diesen Uebelständen, krankt die jetzige Richtung noch besonders an zwei Missständen:

1. der Sucht, halbwegt anerkannten Medicamenten gleich ein Dutzend ähnlich zusammengesetzter Concurrenten folgen zu lassen (Phenacetinreihe),

2. der ausschliesslichen Bevorzugung rein symptomatisch wirkender Stoffe, welche keine eigentlichen Heilmittel sind.

Eine Wendung zum Besseren wird erst dann eintreten, wenn rein biologische Gesichtspunkte gewonnen werden, d. h. wenn die Initiative aus der chemischen Werkstatt in die biologischen Laboratorien verlegt wird. Wir Mediciner müssen aufhören, in diesen wichtigen Fragen uns mit der Nebenrolle der Berather oder gar Handlanger zu begnügen, und fordern, dass uns in unserem ureigensten Gebiete die erste Stelle zufalle. Jetzt handelt es sich darum, allgemeinere, biologische Betrachtungsweisen zu gewinnen, und es ist daher Pflicht eines Jeden, sein Scherflein für den Ausbau dieser Therapie beizutragen.

II.

Einer der Hauptgründe, welcher einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Constitution und Wirkung erschwert, ist offenbar darin zu finden, dass man sich diese Beziehungen zu einfach vorstellte und ohne Weiteres rein chemische Betrachtungen auf biologische Vorgänge übertrug. In der reinen Chemie

liegt für die Beziehungen, welche zwischen physikalischen Eigenschaften und chemischer Constitution bestehen, ein ausserordentlich umfassendes Material vor.

An erster Stelle handelt es sich hierbei, festzustellen, welche Eigenschaften nach der von Ostwald eingeführten Sprachweise additiver und welche constitutiver Natur sind.

Es erhebt sich die Frage, welches die wesentlichen Eigenschaften sind, die in den Verbindungen noch aufgefunden werden. Offenbar sind es solche, welche an der Substanz der Elemente hängen und von ihrer Anordnung unabhängig sind. Diese Eigenschaften begleiten die Elemente in ihre Verbindungen und nehmen in denselben Werthe an, welche die Summen der den Elementen zukommenden Werthe darstellen. Es sind mit einem Wort die additiven Eigenschaften.

Ausser der Masse sind streng additive Eigenschaften nicht bekannt; sehr angenähert haben diesen Charakter noch die specifischen Wärmen der festen Verbindungen, in geringerem Maasse das Brechungsvermögen und die Raumerfüllung organischer Stoffe. Doch macht sich schon hier das zweite Moment geltend, welches in entscheidender Weise andere Eigenschaften, wie Farbe, Siede- und Schmelzpunkt, Krystallform u. s. w. bestimmt: die Anordnung der Elemente in den Verbindungen. Die Eigenschaften, welche unter dem gemeinsamen Einfluss der Natur der Elemente und ihrer Anordnung stehen, heissen constitutive. Das Extrem bilden auf dieser Seite die Eigenschaften, welche gar nicht mehr von der Natur der Stoffe, sondern nur von ihrer Anordnung abhängen; es sind die colligativen Eigenschaften.

Welcher Gruppe werden nun die Affinitätseigenschaften, die Fähigkeiten der Elemente, chemische Reactionen auszuüben, angehören? Offenbar der constitutive, denn die tägliche Erfahrung lehrt, dass sowohl die Natur wie das, was wir die Anordnung der Elemente nennen, von Einfluss ist. Essigsäure, Milchsäure und Traubenzucker enthalten dieselben Elemente in gleichen Gewichtsverhältnissen und zeigen ganz verschiedene Reactionsfähigkeit, Buttersäure und Essigester sind nicht nur gleich zusamengesetzt, sondern haben auch gleiches Molekulargewicht, und dennoch verschiedene Affinitäten.[1])

Es ist wohl selbstverständlich, dass die Eigenschaften organischer Körper, die uns als Therapeuten interessiren, in hervorragender Weise constitutiver Natur sind.

In seinem so lesenswerthen Aufsatz über einige Beziehungen zwischen Fluorescenz und chemischer Constitution hat R. Meyer schon darauf aufmerksam gemacht, dass die Beziehungen zwischen Farbe chemischer Verbindungen und ihrer Constitution zur Zeit noch lange nicht mit der Genauigkeit untersucht worden sind, wie diese bei weniger sinnfälligen Eigenschaften untersucht worden sind, Eigenschaften, wie die der Rotation und des Brechungswinkels. Es begründet sich dies darin, dass der Brechungsindex eines Körpers eine bestimmte Zahl, die specifische Rotation ein Winkel von genau bestimmbarer Grösse ist,

---

1) Ostwald, Grundriss der allgemeinen Chemie.

während die Farbe mehr einen qualitativen Charakter hat und streng genommen nicht eine physikalische, sondern eine physiologische Erscheinung darstellt. Ein Körper, welcher starke ultraviolette Absorptionsbande besitzt, ist für unser Auge farblos, könnte aber einem anders eingerichteten Sehorgan farbig erscheinen. Wenn also schon bei einer so sinnfälligen Eigenschaft, wie der Färbung durch das Interferiren des physiologischen Momentes, der Einblick in die Beziehungen zwischen Constitution und Wirkung verdunkelt wird, in welch' höherem Maasse wird dies erst der Fall sein müssen bei den so complicirten Vorgängen, welche der pharmakologischen Wirkung zu Grunde liegen!

Gerade durch diese von R. Meyer so scharf gekennzeichnete Zwischenstellung bietet aber die Chemie der Farbstoffe für unsere Betrachtungen den besten Ausgangspunkt, und darf ich daher wohl das, was bisher über Beziehungen zwischen Farbe und Constitution ermittelt worden ist, hier in kurzer Form skizziren, zumal da ich in den folgenden Abschnitten sehr häufig die Biologie der Farbstoffe zu berühren haben werde.

Im Jahre 1868 wurde von C. Graebe und C. Liebermann nachgewiesen, dass die Färbung an eine gewisse dichtere Verbindung der Atome geknüpft sei. Wird diese durch Anlagerung von Wasserstoff aufgehoben, so verschwindet die Farbe, der Farbstoff geht in die Leukoverbindung über (z. B. Indigo in Indigoweiss) und kann daraus durch Oxydation wieder gewonnen werden.

Einen bedeutenden Fortschritt bahnte dann O. N. Witt an, der nachwies, dass die Farbstoffnatur bedingt ist durch Anwesenheit einer bestimmten ungesättigten Atomgruppe, welche er als die farbgebende oder chromophore bezeichnete. Indem ich wegen der Einzelheiten der verschiedenen chromophoren Typen auf das vorzügliche Werk von Nietzki verweise, möchte ich hier nur erwähnen, dass im Allgemeinen die chromophoren Gruppen nicht als solche zur Wirkung kommen, wenn sie in kohlenstoffarmen Complexen stehen. Man findet aus diesem Grunde gefärbte Verbindungen in der Fettreihe nur ganz vereinzelt, sie gehören fast ausschliesslich den cyklischen Verbindungen an (Nietzki). Die Anwesenheit eines Chromophors genügt aber an und für sich nicht, um eigentliche Farbstoffe zu erzeugen, so ist das Azobenzol, welches die chromophore Azogruppe N = N enthält, doch kein Farbstoff, weil es zum Gewebe keine Verwandtschaft besitzt. Nietzki bezeichnet daher das Azobenzol als ein Chromogen, d. h. als eine Verbindung, welche durch den Eintritt geeigneter Gruppen in einen wirklichen Farbstoff übergeht. Diejenigen Radicale, welche die Farbstoffnatur entwickeln, bezeichnet man nach Witt als auxochrome, und zwar kennt man nur zwei Arten, nämlich die OH-Gruppe, welche Farbstoffe von saurem Charakter und die Amidogruppe, welche basische Farbstoffe erzeugt. Im Gegensatz hierzu wirken andersartige salzbildende Gruppen nicht auxochrom; dies gilt einerseits von der Carboxylgruppe und dem Rest der Sulfosäuren als sauren Complexen, andererseits von gewissen basischen Resten wie dem Ammoniumrest, den Gruppen $CH_2 . NH_2$; $CH_2 . N(CH_3)_2$ und $O . CH_2 . N(CH_3)_2$.

So leiten sich von jedem Chromogen zwei Reihen von Farbstoffen ab, saure

und basische und zwar derart, dass zu jedem sauren ein basisches Analogon gehört, z. B.

Oxyazobenzol (sauer) — Amidoazobenzol (basisch).
Dioxyazobenzol (Resorcingelb) — Diamidoazobenzol (Chrysoidin).
Rosolsäure — Rosanilin.
Thionol — Thionolin.
Aposaffranon — Aposaffranin.

Treten in ein Chromogen mehrere gleichartige Auxochrome ein, so wächst bis zu einem gewissen Punkte die Intensität der Nuance und die Verwandtschaft zu den Geweben mit der Zahl der eingeführten Gruppen (Amidoazobenzol — gelb; Diamidoazobenzol — orange; Triamidoazobenzol — braun).

Während bei den Witt'schen Betrachtungen nur die Frage erörtert wurde, ob und unter welchen Bedingungen ein Körper gefärbt ist, ging Nietzki einen Schritt weiter und zeigte, dass den einfachsten Azokörpern, wie den einfachst constituirten Farbstoffen überhaupt gelbe Farbe zukommt. Er wies nach, dass nicht nur durch die schon erwähnte Vermehrung der auxochromen Gruppen, sondern auch durch Anhäufung von Kohlenstoffatomen im Molekül die Nuance an Tiefe zunimmt. In vielen Fällen geht sie dabei durch roth in violett, in anderen in braun über. Auch sonst fanden sich in der Chemie der Rosanilinfarbstoffe vielfach Beispiele für die Vertiefung und Veredlung der Nuance durch Einführung substituirender Gruppen (Rosanilin roth, Trimethylrosanilin rothviolett, Hexamethylrosanilin blauviolett, Triphenylrosanilin blau).

Erwähnen möchte ich noch, dass man diese Anschauungen auch in einigen Fällen auf physiologisch wirksame Körper direct übertragen hat. So stellt im Cocain der esterartig gebundene Benzoylrest ($CO.C_6H_5$) unzweifelhaft die anästhesiophore Gruppe dar, während das im basischen Complex enthaltene tertiäre Amin ein Analogon der auxochromen Gruppe darstellt und deshalb als auxotox bezeichnet ist. In bester Uebereinstimmung hiermit steht die Thatsache, dass das Cocain seine anästhesirenden Eigenschaften, wie ich festgestellt habe, verliert, wenn durch Methylirung aus dem tertiären Amin eine quaternäre Ammoniumbasis erzeugt wird. Analog verlieren tertiäre Gruppen durch vollkommene Methylirung die Fähigkeit auxochrom zu functioniren, da die hierbei entstehenden Ammoniumreste nur noch eine erhöhte Löslichkeit bedingen. So geht das Hexamethylviolett, welches drei Dimethylamidoreste besitzt, durch Einführung einer Methylgruppe in das lösliche Methylgrün über, welches zwei Dimethylamido- und eine Ammoniumgruppe besitzt; es ist also das Methylgrün ein Triphenylmethanfarbstoff, der zwei Dimethylamidogruppen als auxochrome enthält, wie das Malachitgrün, dem es daher in der Nuance völlig gleicht.

Der dritte Complex des Cocains, die Carboxymethylgruppe $COOCH_3$ ist dagegen wohl kaum von wesentlicher Bedeutung, wie aus der stark anästhesirenden Wirkung des Benzoylpseudotropeins, welches diesen Complex nicht besitzt, hervorgeht.

III.

Nachdem ich nun einige der Hauptmaterialien, welche über den Zusammenhang zwischen Constitution und Wirkung bekannt sind, skizzirt habe, gehe ich auf das pharmakologische Gebiet über, in dem allerdings die Verhältnisse weit complicirter liegen. Es dürfte sich empfehlen, dieselben mit einem ganz einfachen Beispiele zu beginnen. Wir kennen eine ganze Reihe von Giften, welche durch geeignete Substitution so gut wie vollkommen ihrer Schädlichkeit beraubt werden. Insbesondere gilt dies von den Resten der Schwefel- und Kohlensäure, wie ich dies in Gemeinschaft mit Aronson und unabhängig davon Nencki festgestellt hat. Erzeugt man aus dem so toxischen Anilin durch Einwirkung von Schwefelsäure die Sulfanilsäure, so ist durch diesen Eingriff die Giftigkeit vollkommen vernichtet, da von der Sulfanilsäure beliebige Mengen ohne Schaden genommen werden können. In gleicher Weise sind die Amidobenzoesäuren ungiftig; ebenso die vom Phenol sich ableitenden m- und p-Oxybenzoesäure, während das o-substituirte Isomere (die Salicylsäure) noch die bekannten Effecte ausübt, die aber an Intensität weit hinter derjenigen des Phenols stehen. Auf rein chemischem Wege, etwa durch die Annahme, dass die Säurederivate schwerer oxydirbar sind, als die Ausgangsmaterialien und daher den Geweben keinen Sauerstoff entziehen, lässt sich diese überraschende Erscheinung nicht zurückführen. Dagegen boten Beobachtungen, die ich schon vor langen Jahren bei vitalen Farbinfusionen vielfach machen konnte, eine sehr einfache Deutung. Ich constatirte nämlich, dass die Fähigkeit, die graue Nervensubstanz zu färben nur einer kleinen Anzahl von Farbstoffen und zwar insbesondere basischen Farbstoffen (Chrysoidin, Bismarckbraun, Neutralroth, Phosphin, Flavanilin, Methylenblau) zukommt, während von sauren Farbstoffen, in denen OH als auxochrome Gruppe fungirte, nur ein einziger, das Alizarin, diese Fähigkeit besitzt. Alle Farbstoffe (und ich habe deren eine sehr grosse Zahl untersucht), die einen Schwefelsäurerest enthielten, zeigten ein vollkommen negatives Verhalten. Besonders wichtig war es, dass auch neurotrope Farbstoffe diese Fähigkeit vollständig einbüssten, wenn in dieselben Sulfosäuren eingeführt wurden, wie bei den Flavanilinsulfosäuren, den Alizarinsulfosäuren und den vom Methylenblau sich ableitenden Sulfosäuren constatirt wurde. Es folgt hieraus, dass die Einführung der genannten Säuregruppen die Vertheilung im Organismus abändert und insbesondere eine vollkommene Vernichtung der neurotropen Eigenschaften bewirkt. Da nun der rein centrale Theil der Giftwirkung, welcher doch logischer Weise durch eine Speicherung des toxischen Agens im Centralnervensystem erklärt werden muss, nach dem Gesagten durch Einführung eines Schwefelsäurerestes vollkommen aufgehoben ist, erklärt sich die Herabminderung der Toxicität in einfachster Weise.

Es ist selbstverständlich, dass andere toxische Funktionen, welche nicht vom Centralnervensystem ressortiren, unter diesen Umständen erhalten bleiben können. So sind nach meinen Beobachtungen die blutzerstörenden Eigenschaften,

welche Phenylhydrazin und Benzidin besitzen, auch noch in ihren Monosulfosäuren vorhanden.[1])

Es folgt nun aus diesen Darlegungen ohne Weiteres, dass sich zwischen der chemischen Constitution und der pharmacodynamischen Wirkung ein Bindeglied einschiebt, die Vertheilung im Organismus. Es handelt sich hier um ein längst erkanntes, ich möchte sagen selbstverständliches Princip, das aber nur in wenigen Lehrbüchern der Arzneimittellehre (z. B. Stockvis, de Buck und insbesondere H. Schulz) klar hervorgehoben wird.

Leider hat man sich mit der theoretischen Anerkennung dieses Princips begnügt und sich so gut wie vollständig von einem tieferen Eindringen in die Vertheilungsgesetze ferngehalten. Dies gilt insbesondere von der neuen synthetischen Richtung, die ausschliesslich auf rein symptomatische Effecte hinarbeitet und Fragen über die Localisation überhaupt nicht berührt. Ich zweifle nicht im mindesten, dass gerade diese Vernachlässigung die Hauptschuld an dem mangelhaften Fortschritt trägt und dass neue Gesichtspunkte leicht gefunden werden können, wenn den distributiven Betrachtungen ein grösserer Spielraum eingeräumt werden wird. In dieser Beziehung darf ich wohl darauf hinweisen, dass auch in dem bacteriologischen Concurrenzgebiet, welches in einer schematischen Hochtreibung der Immunität zu erstarren begann, ganz neue und verheissungsvolle Bahnen durch die von mir versuchte Einführung des Localisationsprincips eröffnet worden sind.

Allerdings wird man zugeben müssen, dass es ausserordentliche Schwierigkeiten bietet, die Vertheilungsgesetze chemischer Körper mit der nothwendigen Präcision festzustellen. Wir stehen hier vor einer Aufgabe, die nur in ganz speciellen Fällen, die wir gleich zu berühren haben werden, leicht und sicher gelöst werden kann, während bei der überwiegenden Mehrzahl der chemischen Verbindungen uns nur eine Combination der verschiedenen Methoden gewisse Anhaltspunkte geben kann.

Der Thierversuch als solcher giebt uns über die Vertheilung im Organismus keinen vollen Aufschluss, indem er nur die Stellen markirt, die am empfindlichsten gegenüber dem verwandten Gifte sind, und zwar fast nur für die Systeme, die wie Nerven- und Muskelsystem Functionsstörungen erkennen lassen. Dagegen bietet uns der Thierversuch über die Vorgänge in den lebenswichtigen Parenchymen, die den graphischen oder sonst üblichen physiologischen Methoden unzugänglich sind, nur geringen Aufschluss.

---

1) Dass die Wirkung dieser Verbindungen nicht so stark ist wie die der Ausgangsmaterialien, begründet sich wohl darin, dass der Sulfosäurerest, ja sogar der neutrale Sulfonrest, an und für sich die toxische Kraft der Amidogruppe herabmindert. Durch diesen mitigirenden Einfluss erklärt sich, dass die Sulfanilsäure, die sich von Anilin ableitet, kein Blutgift darstellt; dagegen reicht die mitigirende Kraft der Sulfosäuregruppe nicht so weit, um die so kräftig wirkende NH.NH_2-Gruppe des Phenylhydrazins, oder die beiden Amidogruppen des Benzidins zu vernichten.

Sehr gering ist die Hilfe, welche die rein chemische Analyse bietet. Genau durchführbar ist sie ja nur bei einer kleinen Reihe von Stoffen, die leicht bestimmbar sind, an erster Stelle also bei anorganischen Verbindungen. Schliesslich ist aber mit dem Bruttonachweis, dass ein Gift, z. B. Arsen, in einem gewissen Organ, z. B. dem Gehirn, vorkommt, doch nur wenig gethan, da wir das Wichtigste, die Localisation in den einzelnen Zellbestandtheilen der einzelnen Organe, dadurch nicht erfahren.

Weit wichtiger ist der pathologisch-anatomische und histologische Befund. Wenn man allerdings die Lehrbücher durchblättert, wird man leicht geneigt sein, die Erwartungen in dieser Richtung nicht zu hoch zu spannen, da in ertödtender Monotonie immer die gleichen banalen Veränderungen, Leberverfettung, Nephritis, Blutzerstörung erwähnt werden. Dagegen zeigen die Untersuchungen Nissl's, der nachwies, dass bestimmte Vergiftungen stets bestimmte Gruppen von Ganglienzellen in Mitleidenschaft ziehen, mit Schärfe, dass wir durch eine genaue histologische Untersuchung am Centralnervensystem die Angriffspunkte erkennen können. Wie fruchtbringend diese Gesichtspunkte sind, beweisen die schönen Untersuchungen Goldscheider's, durch die er den Nachweis erbrachte, dass die motorischen Ganglienzellen schon zu einer Zeit durch das Tetanusgift nachweisbare Läsionen erlitten haben, wo noch nicht die geringsten Krankheitssymptome erkennbar sind. Aber auch sonst dürfte die feinere histologische Untersuchung vielfach die werthvollsten Aufschlüsse geben; ich darf in dieser Beziehung erwähnen, dass z. B. Cocain bei Mäusen eine ganz specifische schaumartige Degeneration der Leberzellen hervorruft, die ich in dieser Weise bei keinem anderen Stoffe gesehen habe. Erwähnen möchte ich noch, dass zu dem Nachweis specifischer Organschädigungen im Allgemeinen nicht die acuten, sondern die chronisch über mehrere Tage ausgedehnten Vergiftungen geeignet sind, wie dies Nissl mit Recht betont hat.

Ich habe diesen Weg bei meinen pharmakologischen Untersuchungen, die lange vor den Publikationen Nissl's liegen, besonders bevorzugt und eine Methode angegeben, mit welcher man diese sonst sehr mühseligen Versuche mit Leichtigkeit ausführen kann. Dieselbe beruht darauf, dass man Mäuse mit Cakespillen füttert, die eine bestimmte Menge des betreffenden Stoffes enthalten. Es gelingt so ohne Schwierigkeit, die Dosis zu treffen, bei welcher die Thiere im Lauf der gewollten Zeit der Vergiftung unterliegen (cf. Deutsche Medicin. Wochenschrift 1890 No. 32).

So werthvoll auch die Resultate dieser anatomisch-pathologischen Untersuchung sind, so kann man doch nicht verkennen, dass man durch dieselben eigentlich nur die Schädigung der am meisten empfindlichen Organe kennt, dass man aber über die allgemeine Vertheilung eines bestimmten Stoffes innerhalb des gesammten Organismus keinen Aufschluss erhält.

Das ist meines Erachtens aber eine sehr wichtige Aufgabe, da gerade diese Betrachtungen uns die werthvollsten Aufschlüsse über die chemischen Functionen

der Organe und der Elementarbestandtheile geben. Erfüllbar ist diese Aufgabe zur Zeit nur durch die Verwendung von Farbstoffen, deren Vertheilung wir leicht makroskopisch und mikroskopisch verfolgen können. Es ist zu bedauern, dass diese Untersuchungen, die einen so grossen didactischen Werth haben, bis jetzt so wenig Anhänger gefunden haben und eigentlich nur ganz ausnahmsweise zu bestimmten Zwecken herangezogen werden.

Injicirt man Kaninchen verschiedene Farbstoffe, so liefert schon die makroskopische Betrachtung die interessantesten Bilder. Farbstoffe, die nur ein einziges bestimmtes Organ (z. B. das Fettgewebe) tingiren und die ich als monotrope bezeichne, kommen, wenn auch selten, vor, während für gewöhnlich ein Farbstoff zu einer Mehrheit von Organsystemen Verwandtschaft hat, jedoch häufig so, dass ein ganz bestimmtos Organ in ganz besonders hervorragender Weise gefärbt wird. Sehr häufig findet man die maximale Färbung in der Niere (speciell der Rinde) und der Leber; andere Farbstoffe, wie Acridinorange und Dimethylamidomethylenblau färben besonders stark die Thyreoidea, wieder andere (z. B. Dimethylphenylengrün) das Fettgewebe, andere (z. B. Alizarinblau) die Submaxillaris u. s. w.

Alizarinblau färbt ausser Gehirn und Nieren besonders intensiv die Submaxillaris. Beispiele von polytropen Farben sind Neutralroth und ein basischer Farbstoff, das Brillantcresylblau, da diese die Mehrzahl der Körperparenchyme intensiv und anscheinend ziemlich gleichmässig tingiren. Besonders bedeutungsvoll ist es, dass die Mehrzahl der basischen Farbstoffe, welche das Gehirn färben, sich auch im Fettgewebe speichern. Es stehen eben Neurotropie und Lipotropie in einem bald näher zu erörternden Zusammenhang.

Der Verschiedenheit in der Localisation der Farbstoffe entsprechen häufig gewisse Besonderheiten der Ausscheidung; Nierenrinde, Leber und Darm sind wohl die Hauptstätten der Elimination. Im Gegensatz zu der überwiegenden Mehrzahl der Farbstoffe, die, wie Methylenblau, Fuchsin, Alizarin, Indigcarmin und noch viele andere, besonders leicht in das Harnsecret übertreten, giebt es einige, die hierzu nicht befähigt erscheinen und welche daher vorwiegend durch die Galle resp. mit dem Darmsaft zur Ausscheidung gelangen. Ein solcher Farbstoff ist z. B. das Benzopurpurin, ein hochmolekularer Baumwollfarbstoff, welcher aus diazotirtem Toluidin und Naphthylaminsulfosäure dargestellt wird.[1])

Aber man wird auch daran denken können, dass analoge Farbstoffe ausserdem mit dem Bluteiweiss eine lockere Verbindung eingehen, welche die Ausscheidung durch die Niere unmöglich macht. Es würden also dann analoge Ver-

---

1) Es ist möglich, dass diese Erscheinung auschliesslich durch den Umstand erklärt wird, dass es sich hier um schwer lösliche und hochmoleculare Substanzen handelt, denen ein mehr colloidaler Charakter vindicirt werdem muss. So ist das Benzopurpurin im Gegensatz zum Methylenblau, Methylviolett und vielen anderen Farbstoffen absolut nicht diffusionsfähig. Lösungen von Benzopurpurin ergaben nach den Untersuchungen von Krafft (Ber. der deutsch. chem. Ges. 1899, S. 611) durch Bestimmung der Siedepunkterhöhung ein scheinbares Moleculargewicht von 3000 (anstatt des aus der Formel berechneten 774).

hältnisse vorkommen, wie wir sie bei vielen Metallen, z. B. dem Eisen oder Blei, kennen und wie sie bei der Ausscheidung eines giftigen Eiweissstoffes, des Ricins, durch die Untersuchungen des Pasteur'schen Instituts festgestellt worden sind. Da, wie bekannt, das Eiweissmolekül das intacte Nierenfilter nicht zu passiren vermag, werden eben alle Substanzen, die als Albuminverbindungen in der Circulation auftreten, nicht in den Urin übergehen. Dagegen sind die Darmdrüsen resp. die Leber befähigt, auch diese hochcomplicirten Substanzen passiren zu lassen.

Die Speicheldrüsen spielen bei der Elimination keine hervorragende Rolle, da der Speichel in der Mehrzahl der Fälle gar nicht oder bei gewissen Farbstoffen, z. B. dem Alizarinblau, nur schwach tingirt erscheint. Es hängt dies offenbar damit zusammen, dass die Speicheldrüsen auf die Secretion von Substanzen mit grösserem Molekulargewicht nicht recht eingestellt sind. Dass sie bei der Ausscheidung von Substanzen von niederem Molekulargewicht aber eine grosse Rolle spielen können, folgt aus dem Verhalten der verschiedenen Salze, z. B. Jodkali, Rodanverbindungen und der Quecksilbersalze. In der aromatischen Reihe sind es besonders Paraphenylendiamin, Dimethylparaphenylendiamin, Trihydroparaoxychinolin und verwandte Substanzen, die in der Submaxillaris des Kaninchens zur Ausscheidung kommen und hierbei stark entzündliche Veränderungen (Oedem, Nekrose) hervorrufen.

Die geringste Rolle spielen die Schweissdrüsen. Soweit mir bekannt ist, sind es nur Farbstoffe der Phosphinreihe, die auf der Körperoberfläche zur Ausscheidung gelangen, wie aus den die Malariatherapie betreffenden Untersuchungen von Mannaberg hervorgeht.

Viel bedeutungsvoller ist aber die Möglichkeit, die Vertheilung der Farbstoffe mikroskopisch mit grösster Genauigkeit festzustellen. Ich erinnere hier nur, um auf eigenem Gebiete zu bleiben, an die vitale Färbung der Nervenendigungen durch Methylenblau, die in der Histologie des Nervensystems so vielfache Anwendung gefunden hat; dann an die wundervollen vitalen Färbungen, die die Mehrzahl der Granula mit Neutralroth ergeben und an die mindestens ebenso schöne Tinction der gleichen Gebilde, die man mit Brillantcresylblau (Oxazinfarbstoff) erzielen kann. Auf andere interessante und wichtige vitale Färbungen muss ich mir hier versagen einzugehen.

Dabei hat jeder Farbstoff noch seine besonderen Specialitäten. So färbt z. B. Methylenblau, ausser den Nervenendigungen und einer Anzahl der verschiedensten Granula, noch in intensiver Weise das Zellprotoplasma der Langerhans'schen Inseln des Pankreas, dann auch Muskelzellen von bestimmter Function, sowohl quergestreifte als glatte. An dem Gefässsystem glaube ich mich davon überzeugt zu haben, dass die durch Methylenblau färbbaren Muskelfasern, die nie einen continuirlichen Belag der Gefässwand bilden, sondern nur singulär und durch relativ weite Zwischenräume von einander getrennt vorkommen, eine starke Verengerung, vielleicht einen vollkommenen Verschluss des Lumens hervorrufen, nach Art eines Ligaturfadens. Die gleichmässige Kalibereinstellung des

Gefässrohres würde dann dem gleichmässig vertheilten, ungefärbt bleibenden Muskelbelag zufallen. Wir hätten also die gewiss bedeutungsvolle Thatsache, dass Gefässkalibrirung und Gefässverschluss zwei anatomisch und biologisch durchaus getrennte Functionen darstellen. Auf andere interessante Farbstoffgruppen, z. B. solche, die Kerne vital färben, näher einzugehen, muss ich bei dem generellen Charakter dieser Ausführungen verzichten.

Genau dieselben Verschiedenheiten, die bei Verwendung der Farbstoffe so sinnfällig zu Tage treten, finden sich natürlich auch, wenn wir dem Körper irgend welche beliebigen Substanzen zuführen, sei es, dass dieselben wohldefinirten anorganischen oder organischen Verbindungen entsprechen, sei es, dass sie chemisch unbekannte und hochcomplicirte Bakterienprodukte darstellen. Im Allgemeinen wird man wohl annehmen müssen, dass die chemisch definirten Substanzen vielfach polytroper Art sind. Ich selbst habe mich bei dem Studium einiger Körper, die durch Farbenreactionen leicht nachweisbar sind, und deren topische Vertheilung leicht verfolgt werden kann, mühelos überzeugen können, dass die aromatischen Basen im Allgemeinen zu einer Vielheit von Parenchymen in Beziehung treten. Wenn trotzdem die klinische Schädigung an nur einem Gewebe auftritt, z. B. dem Blut oder dem Nervengewebe, so steht dies mit dem polytropen Charakter dieser Stoffe in keinem Widerspruch, sondern beweist nur die an und für sich ganz selbstverständliche Thatsache, dass unter einer Anzahl von Geweben einige bestimmte gegen die gleiche Schädlichkeit besonders empfindlich sind. Wie weit im einzelnen Fall noch Nebenumstände, wie die Sauerstoffsättigung oder die Reaction der Gewebe (Nephritis bei Chromvergiftung), Alkalitätsverhältnisse und Besonderheiten der Elimination, mitspielen soll hier zunächst unerörtert bleiben. Auch bei den Bakteriengiften finden wir ganz dieselben Verhältnisse. So ist das Tetanusgift, wie aus den Versuchen von Dönitz, Roux u. A. hervorgeht, bei hochempfindlichen Thieren ein monotroper Stoff, während bei andern Thieren, Kaninchen, Tauben u. a. die tetanusbindenden Gruppen ausser im Gehirn, auch in einer Reihe von anderen Organen von geringerer biologischer Dignität verbreitet sind. So erklärt es sich, dass z. B. für Meerschweinchen, bei welchen die Giftbindung nur im Gehirn erfolgt, die tödtliche Dosis die nämliche ist, ob man das Gift subcutan oder intracerebral zuführt, während bei der Taube, z. T. auch beim Kaninchen, zur subcutanen Vergiftung viel grössere Quantitäten erforderlich sind. Es wird eben unter diesen Umständen ein Theil des Giftes von den Körperparenchymen in Beschlag genommen und von den giftgefährdeten Organen abgelenkt.

Es ist wohl selbstverständlich, dass diese Gesetze der gegenseitigen Ablenkung bei allen polytropen Stoffen eine bedeutsame Rolle spielen müssen, und dass wir erst einen wirklichen Einblick in das Wesen der Arzneieinwirkungen erhalten werden, wenn wir diesen Faktor eingehend berücksichtigen. Wenn z. B. ein Gift, wie so häufig, zu gleicher Zeit neurotrop und lipotrop ist, so ist ohne Weiteres ersichtlich, dass, wenn pro Kilo Körpergewicht die gleiche Giftmenge gegeben worden ist, bei einem mageren Thier ceteris paribus auf das Gehirn

nach dem „Loi de partage“ viel mehr Gift entfallen muss, als wenn das betreffende Versuchsthier sehr fett ist.

IV.

Wir gehen nun zu der Frage über, auf welchem Wege die differente Vertheilung zu Stande kommt. Gewöhnlich gelangen ja die Gifte durch die Blutbahn zu den Geweben, und wir werden daher an erster Stelle den Einfluss des Blutgefässsystems auf die Vertheilung studiren müssen. Schon die einfachste Ueberlegung zeigt aber, dass die Circulation zwar die nothwendige Voraussetzung, aber nicht im mindesten die Ursache der differenten Vertheilung, wie wir sie oben geschildert haben, sein kann. Nach den Anschauungen, die ich und wohl die Mehrzahl der Forscher hegen, beruht die Localisation in den bestimmten Organen in jedem Einzelfall auf inneren in den Geweben liegenden Ursachen, nicht aber auf der Gefässvertheilung. Wenn wir z. B. finden, dass beim Icterus die Gehirnsubstanz keine Spur von Bilirubinfärbung zeigt, während viele andere Gewebe, wie die Niere, Leber etc. vom Gallenfarbstoff imbibirt werden, so ist das meiner Ansicht nach nur auf den Chemismus der Gehirnsubstanz zu beziehen. Es fehlen eben im Gehirn alle Substanzen, die das Bilirubin anziehen, d. h. also das Bilirubin ist nicht neurotrop. In neuerer Zeit ist besonders von Biedl einer anderen Anschauung das Wort geredet worden, die der Gefässwand eine ausschlaggebende Rolle bei der Giftvertheilung zuschreiben will. Auf Grund meiner langjährigen experimentellen Erfahrung mit den verschiedensten Stoffen kann ich nicht annehmen, dass das Gefässendothel als solches in den verschiedenen Organen verschiedene Functionen ausübe, und das z. B. eine Lebercapillare für gewisse Stoffe permeabel wäre, die von anderen Capillaren nicht durchgelassen werden.[1])

Dagegen spielt das Gefässsystem nach einer anderen Richtung hin eine ausserordentlich grosse Rolle, die ich vielleicht an einem sehr frappanten Beispiel beleuchten darf. Füttert man Mäuse nach meiner Cakesmethode mit Derivaten des Paraphenylendiamins (Acetylparaphenylendiamin, Thiosulfosäure und Merkaptan des Paraphenylendiamins), so sieht man bei der Section der Thiere sehr eigenartige Veränderungen des Zwerchfells. Die Theile des Diaphragmas, welche das Centrum tendineum umgeben, sind von intensiv brauner Färbung, während die peripheren Theile gewöhnlich farblos sind. Die Grenzen des Farbflecks sind häufig wellig verlaufend und durch eine intensivere Färbung des Randes ausgezeichnet. Auch an anderen Muskelgebieten und zwar an denen des Auges, des Kehlkopfs und der Zunge habe ich gelegentlich ähnliche Veränderungen constatirt. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass es sich hier nicht um einen Infarct handelte, sondern um anscheinend gleichmässige Braunfärbung der entsprechenden Muskelpartien. Die Querstreifung war dabei

1) Besonders erfreulich war es mir, dass Bruno (Deutsche med. Woch. 1899, No. 23) auf Grund seiner unter Leitung von R. Gottlieb ausgeführten Untersuchungen gegenüber den Biedl'schen Anschauungen den gleichen skeptischen Standpunkt einnimmt.

erhalten, und mässige Grade von Verfettung waren nicht selten wahrzunehmen. Gewöhnlich fand sich auch ein gewisser Grad von Hyperämie. Um ein Derivat des Hämoglobins konnte es sich nicht handeln, es war vielmehr weit wahrscheinlicher, dass ein hochmoleculares Oxdationsprodukt des Paraphenylendiamins vorliegen müsse.[1])

Die nächste Frege musste nun dahin gehen, warum bei den Verfütterungen eben nur ein Theil — und nur ein kleiner Theil der Muskeln — vitale Braunfärbung aufweise.

Es zeigte sich bald, dass die befallenen Muskelgruppen auch in anderer Beziehung Analogien aufweisen. So sind es gerade diese Gebiete, welche bei Methylenblauinjectionen vor allen anderen eine mehr oder weniger vollständige Färbung der motorischen Nervenendigungen annehmen. Auch in der vergleichenden Pathologie finden wir das isolirte Hervortreten dieser Gruppe, indem die Trichinen gerade Zwerchfell, Augen- und Kehlkopfmuskeln vor allen anderen besiedeln.

Die Erklärung dieser Thatsachen ist eine ausserordentlich leichte. Entsprechend einem von Robert Mayer erkannten Grundgesetz ist die Blutversorgung der Muskelsysteme abhängig von ihrer biologischen Dignität. Muskelsysteme, die wie das Zwerchfell continuirlich arbeiten und deren Versagen schon eine erhebliche Störung der Gesundheit darstellen würde, werden eben weit besser mit Blut versorgt als andere, weniger bedeutungsvolle Gebiete.

Natürlich wird in der Gruppe dieser „meistbegünstigten“ Muskeln eben entsprechend der grösseren Blutfülle auch die Zufuhr von Sauerstoff, Nährstoffen und allen sonstigen, in der Circulation vorhandenen Materialien eine maximale sein. So wird eine derartige Muskelzelle stärker mit Sauerstoff gesättigt sein und daher energischere Oxydationswirkungen ausüben können, wie sie in der Braunfärbung durch Paraphenylendiamin zu Tage treten. In ganz analoger Weise erklärt sich die Färbung der Muskelendplatten durch die erhöhte Zufuhr von Methylenblau einerseits, durch die Sauerstoffsättigung und alkalische Beschaffenheit der Nervenendigungen andererseits.

So sehen wir als wichtiges Princip der Vertheilung aus diesen Versuchen hervorleuchten, dass myotrope und neurotrope Stoffe allein durch die Art der Blutversorgung eine isolirte Schädigung bestimmter Systeme hervorrufen können. Aber es wäre ganz verkehrt, wenn man annehmen wollte, dass alle Muskel- und Nervengifte stets und ausschliesslich das oben geschilderte System der meistbegünstigten Muskeln schädigen müssten. Man würde eben dabei ganz ausser Acht lassen, dass nicht nur die Zufuhr von Giften, sondern auch die Aufnahmenahmefähigkeit der Gewebe maassgebend für die Giftwirkung ist.

---

1) Diese Vermuthung ist durch eine spätere Arbeit von Dr. Rehns (Archiv. internat. de Pharmacodynamie, Bd. VIII, p. 203) in schärfster Weise bewiesen worden. Es zeigte sich, dass bei Thieren, welche acut durch Paraphenylendiamin vergiftet waren, die damit gesättigten Muskeln an der Luft die typische Braunfärbung annahmen. Ich erinnere hier noch daran, dass ja auch Paraphenylendiamin und Paramidophenol durch Oxydation zu echten braunen und schwarzen Färbungen von Haaren und Pelzwerk verwendet werden (Ursolfärbung).

Eine neutral oder sauer reagirende Nervenendigung wird andere Stoffe aufnehmen (z. B. Alizarin), als die alkalisch reagirende (Methylenblau); ein sauerstoffgesättigter Muskel wird gewisse Stoffe oxydiren und so entgiften, die in dem gleichen sauerstoffarmen Gebilde sich intact erhalten können.

Nach meiner Ansicht sind die verschiedenen Nervenendigungen — motorische, sensible, secretorische — aus demselben chemischen Material zusammengesetzt. Wenn wir aber die so vielfältigen und specialisirten Wirkungen der Alkaloide ins Auge fassen, wenn wir uns die so differenten Wirkungen von Digitalis, Curare, Pilocarpin, Atropin ins Gedächtniss zurückrufen, so wird derjenige, welcher die Giftwirkungen auf Speicherungsvorgänge bezieht, nothgedrungen zu der Anschauung gelangen, dass die aus denselben chemischen Stoffen bestehenden Nervenendigungen sich in den verschiedenen Gebieten unter verschiedenen Conditionen befinden, die auf die Aufnahme differenter Körper einen ausschlagenden Einfluss ausüben können. An erster Stelle denke ich hierbei an die Variationen der Reaction und solche der Sauerstoffsättigung, auf die ich schon vorher hingewiesen habe. Auf Grund meiner farbenbiologischen Resultate nehme ich an, dass bestimmte Nervenendigungen, centrale und periphere, durch einen bestimmten Complex solcher determinirender Eigenschaften charakterisirt sind und dass dieses „chemische Milieu“ die Resultante der normalen physiologischen Functionen darstellt. Ich behalte mir vor, auf diese Anschauungen, die vielleicht für die Fortentwickelung der Pharmacologie von heurististischem Werth sein könnten, später zurückzukommen und beschränke mich hier auf die Bemerkung, dass die isolirten Erkrankungen des Nerven- und Muskelapparats, soweit sie besondere, conjugirte Gruppen befallen (Bleilähmung, Arsenlähmung), von diesem Gesichtspunkt aus leicht erklärt werden können. Soviel verschiedene Erkrankungstypen wir nachweisen können, ebenso viele Typen differenter Ernährung werden wir eben anzunehmen haben.

Ich komme nun zu einer weiteren Frage, welche die Vertheilungstherapie betrifft und welche dahin geht, ob man durch einfache chemische Mittel den Vertheilungstypus eines bestimmten Stoffes abändern kann. Diese Frage lässt sich leicht im bejahenden Sinne beantworten. Injicirt man z. B. einem Frosch Methylenblau, so färben sich, wie bekannt, die Nervenendigungen im lebenden Zustande. Fügt man aber der Methylenblaulösung soviel von einem leicht löslichen sauren Farbstoff, z. B. Orange G, hinzu, dass eine klare grüne Lösung entsteht, so ruft die Injection eines solchen Gemisches nicht mehr die Nervenfärbung hervor. Es liegen also hier ganz analoge Vorgänge vor, wie wir sie auch bei der Färbung von Trockenpräparaten beobachten können. Die basischen Farbstoffe färben an und für sich Kerne, während die Verbindungen von Farbbasen mit Farbsäuren, welche ich unter der Bezeichnung „triacide Farben“ in die histologische Technik eingeführt habe, dieser Eigenschaft mehr oder weniger ermangeln. Es handelt sich in beiden Fällen um eine Vertheilung des Methylenblaus zwischen der sauren Farbe und den Gewebebestandtheilen. Sowohl Gewebe als Farbstoff haben eine Verwandtschaft zum Methylenblau. Ist die Verwandt-

schaft des Gewebes eine grössere, so wird Blaufärbung eintreten, ist die der Farbsäure überwiegend, so wird die Färbung ausbleiben.[1])

Wir haben also in der Ablenkung des Methylenblau durch Orange ein Phänomen, welches in wesentlichen Punkten an die Wirkungsart der Antitoxine gegenüber den specifischen Toxinen erinnert.

Aber auch das entgegengesetzte Verhalten kommt vor, und zwar in der Form, dass die Localisation eines bestimmten Stoffes in einem bestimmten Gewebe überhaupt erst durch gleichzeitige Zuführung einer zweiten Verbindung, welche mit der ersten keinerlei Verbindungen einzugehen braucht, ermöglicht wird. Natürlich lassen sich diese complicirten Erscheinungen in sicherer Weise nur mit Hilfe vitaler Färbungen demonstriren, da nur an diesen eine sichere Entscheidung über die mikroskopische Vertheilung möglich ist. Es entstammen daher auch die folgenden zwei Beispiele einer solchen Begünstigung dieser Untersuchungsmethode.

Das Bismarckbraun, der bekannte basische Azofarbstoff, zeigt eine gewisse Neurotropie, die insbesondere in der Färbung des Hirngraus zu Tage tritt. Dagegen reicht diese Verwandtschaft nicht aus, um beim Frosch eine Färbung der peripheren Nervenendigungen, insbesondere derer der Geschmacksknospen auszulösen. Injicirt man aber einem Frosch ein Gemisch von Methylenblau und Bismarckbraun, so sieht man nun die Färbung des Endapparates in einem Mischton erfolgen. Da das Blau durch Reduction weit leichter entfärbt wird, sieht man an dem mit einem Deckglas versehenen Präparat, rasch die Blaufärbung schwinden und einer reinen Braunfärbung Platz machen.

Noch eclatanter ist folgende, auf Methylenblau bezügliche Erfahrung. Infundirt man einem Kaninchen diesen Farbstoff, so beobachtet man stets eine schön ausgesprochene Färbung des Pancreas, welche insbesondere durch eine Färbung der Granula und des Protoplasmas der Langerhans'schen Inseln bedingt wird. Eine Darstellung der Nervenendigungen habe ich aber unter diesen Verhältnissen nie beobachtet. Fügt man aber der Infusionslösung gewisse Farbstoffe der Triphenylmethanreihe hinzu, die an und für sich nicht die Nervenendigungen darstellen, so sieht man häufig eine geradezu herrliche Färbung des Nervenapparats auftreten. Ich glaube, dass man in diesen und anderen Fällen solcher Begünstigung nur daran kenken kann, dass durch die begünstigenden Stoffe die Function der betreffenden Apparate eine Modification erfährt, welche eine Aenderung des oben definirten „chemischen Milieus" und dadurch eine Aenderung der Speicherungskraft nach sich zieht. Es ist möglich, dass ähnliche Momente auch bei manchen Formen abnormer Arzneiwirkungen, insbesondere der ererbten oder erworbenen Ueberempfindlichkeit, eine gewisse Rolle spielen.

---

1) Natürlich tritt dieses Phänomen eben nur in dem Falle mit Deutlichkeit hervor, wenn Gewebsmaterial nur Verwandtschaft zur Base, nicht aber zur Farbsäure hat. Ist Letzteres der Fall, so wird eben das Gemisch der beiden Componenten, die neutrale Farbe, in Action treten, wie wir dies bei der Färbung der neutrophilen Körnchen in so eklatanter Weise beobachten.

V.

Die nächste wichtige Frage ist nun die, in welcher Weise wir uns die Selection der Gewebe vorzustellen haben. Dass hier chemische Beziehungen im weitesten Sinne des Wortes vorliegen, ist wohl a priori sehr wahrscheinlich. Aber welcher Art diese sind, muss der Gegenstand eingehender Erörterung sein. Es handelt sich hierbei, wie ich besonders hervorheben möchte, zunächst um Substanzen, die, wie die verschiedenen natürlichen und künstlichen Arzneistoffe dem Körper fremdartig sind, nicht aber um die assimilationsfähigen Nährstoffe des Körpers, die später gesondert behandelt werden sollen.

Der einfachste Fall ist der, dass in den Organismus indifferente Substanzen eingeführt werden, die weder sauren noch basischen Charakter haben und denen wir entsprechend ihrer Constitution keine erheblichen chemischen Affinitäten zuschreiben können, die aber nichtsdestoweniger starke, oft hochtoxische Wirkungen ausüben. In diese Reihe gehören insbesondere die verschiedenen Kohlenwasserstoffe, z. B. Toluol, Benzol, dann wohl eine Anzahl von Ketonen, wie das Acetophenon, ferner viele Sulfone, die durch ihre chemische Indifferenz ausgezeichnet sind, ferner Aetherarten, Alkohole und eine grosse Reihe sonstiger Narcotica. Es ist wohl die allgemeine Anschauung, dass in diesen Fällen von Seiten des Organismus keine direct chemischen Affinitäten ins Spiel kommen, sondern dass in allen diesen Fällen das ungeänderte, chemisch nicht gebundene Molekül in den Gewebsbestandtheilen vorhanden ist, es sich also um eine Erscheinung handelt, die man als Contactwirkung bezeichnet. Dennoch lässt sich mit Leichtigkeit erweisen, dass auch allen diesen Verbindungen eine typische Localisation in den Geweben zukommt, deren Ursachen wir bald zu erörtern haben werden.

Zunächst möchte ich noch mit einem Worte auf die historische Seite dieser Frage eingehen. Dass chemische Körper lediglich durch Contact wirken können, ist schon vor langen Jahren ausgesprochen worden, so von Buchheim (1859), Schmiedeberg (1883), Harnack (1883) und von Geppert. Geppert's Untersuchungen, die in der Zeitschrift für klin. Med. Bd. XV erschienen sind, bezogen sich auf das Wesen der Blausäurevergiftung. Er zeigte, dass auch in diesem besonders interessanten Falle die Blausäure als solche wirkt und erklärte in sehr interessanter Weise den Erfolg der toxischen Wirkung:

„Wir wissen, dass chemische Vorgänge aufgehalten werden einfach durch die Gegenwart minimaler Mengen von Blausäure. . . So giebt Jodsäure unter sonst geeigneten Bedingungen ihren Sauerstoff nicht mehr an Ameisensäure ab, bei Gegenwart minimaler Mengen von Blausäure. . . Es liegt sehr nahe, zu denken, dass im vergifteten Körper hoch oxydirte Substanzen (die Analoga der Jodsäure) ihren Sauerstoff nicht mehr wie sonst an oxydable Verbindungen abzugeben im Stande sind, sobald Blausäure zugegen ist etc. (diese „hochoxydirten Substanzen" muss man sich als Sauerstoffüberträger denken). Die Blausäurevergiftung stellt sich demnach dar als eine innere Erstickung der Organe."

Mit der Constatirung der Contactwirkung war also der erste Schritt gethan, um in das Dunkel der Arzneiwirkungen einzudringen. Aber eine Erklärung, warum denn die genannten Substanzen eine elective Wirkung ausübten, war damit nicht gegeben. Es fehlte eben das nach den modernen Anschauungen unbedingt nothwendige Band zwischen Wirkung und Vertheilung in den Geweben. Ich kann den Anspruch erheben, als erster den richtigen Weg erkannt zu haben, indem ich im Jahre 1887 in meinem Aufsatze über die therapeutische Bedeutung der substituirenden Schwefelsäuregruppe (Therap. Monatshefte, März 1887) den Nachweis erbrachte, dass neurotrope Farbstoffe durch den Eintritt der Sulfosäuregruppe dieser Eigenschaft beraubt werden. Ich verglich schon damals die Localisation der Farbstoffe und auch der Alkaloide im Gehirn mit dem Princip des von Stas-Otto begründeten Ausschüttelungsverfahrens, indem ich sagte:

„Das Princip der von Stas-Otto begründeten Ausschüttelung der Gifte beruht darauf, dass im Allgemeinen basische Körper, z. B. Alkaloide etc., in sauren Lösungen fest gebunden und daher schwer extrahirbar sind, während sie aus alkalischen Lösungen leicht ausgeschüttelt werden können. Saure Körper zeigen natürlich gerade das umgekehrte Verhalten, indem sie durch alkalische Medien zurückgehalten, von sauren leicht abgegeben werden. Uebertragen wir diese Erfahrungen auf die uns hier interessirenden Fragen, so können wir leicht verstehen, warum insbesondere basische Farbstoffe, welche im Blut durch keine chemischen Affinitäten zurückgehalten werden, vom Gehirn mit Vorliebe aufgenommen werden, während die Farbsäuren und die Sulfosäuren, die durch die Alkalien des Blutes in Form von Salzen gebunden und gewissermaassen in ihm verankert werden, gerade das entgegengesetzte Verhalten zeigen.“

Ich zeigte weiterhin auch, dass, ähnlich wie das Gehirn, sich auch das Fettgewebe verhält, indem ein grosser Theil der Stoffe, die vom Gehirn aufgenommen werden, auch vom Fettgewebe gespeichert werden. In weiteren Fluss kam diese Frage im Jahre 1891, als Hofmeister, Pohl und weiterhin Spiro auf die Bedeutung der lockeren, leicht wieder lösbaren Bindung aufmerksam machten. So zeigte Pohl 1891, dass die von Schmiedeberg schon im Jahre 1867 festgestellte Aufnahmefähigkeit der rothen Blutkörperchen für Chloroform auf einen Gehalt derselben an Cholestearin und Lecithin, die Chloroform ausschütteln, zurückzuführen wären, und bezog auch die Bindung des Chloroforms im Gehirn, ähnlich wie ich dies für die Farbstoffe und Alkaloide gethan habe, auf entsprechende fettähnliche Stoffe des Gehirns. So war denn eine Basis gewonnen, um der Hirnwirkung der oben erwähnten Stoffe, die ja zum grössten Theil eben ihrer physikalisch-chemischen Natur nach in Fetten und fettähnlichen Stoffen leicht löslich sind, näher zu treten.[1])

1) Auf die grossen weiteren Fortschritte, die seit der Zeit meines Vortrages insbesondere durch die Arbeiten von Hans Meyer und Overton gemacht worden sind, sei hier nur hingewiesen. In drei Arbeiten Meyer's über die Theorie der Alkoholnarkose (Archiv für experim. Pathologie, 1899—1901) ist für eine grosse Zahl von chemischen Stoffen in exactester Weise der Nachweis erbracht worden, dass die Wirkungsweise der indifferenten Narcotica unabhängig ist

Weit schwieriger lagen aber die Verhältnisse bei der so grossen Zahl von Körpern, die, wie viele Arzneistoffe — ich erwähne hier nur die Antipyretica —, die verschiedenartigsten basischen Stoffe, darunter die Alkaloide, die Phenole, die Aldehyde und noch viele andere, im Gegensatz zu den indifferenten Körpern nicht unfähig erscheinen, sich chemisch auf dem Wege der Synthese mit dem Gewebe zu verbinden. Von Löw wird in zahlreichen Arbeiten angenommen, dass die Mehrzahl der hier in Frage kommenden Körper mit Bestandtheilen der Zelle resp. des lebenden Protoplasmas sich synthetisch vereinigen kann. Im Protoplasma müssen wir ja mancherlei, mit mächtigen Affinitäten begabte Atomgruppen eo ipso annehmen, und so war es eine gewiss plausible Idee, wenn Löw solchen actionskräftigen Complexen eine ausschlaggebende Rolle bei den Vergiftungsphänomenen zuschrieb. Aus seinen Versuchen und literarischen Studien folgerte er, dass in der Zelle es insbesondere Aldehydgruppen oder labile Amidogruppen sind, welche eine solche Fängerrolle übernehmen. Nach Löw sind alle Stoffe, welche sich mit diesen beiden Resten vereinigen können, Gifte des Protoplasmas, und zwar um so stärker, je höher die Verwandtschaft ist.

Mit dieser Anschauung von der substituirenden Wirkung der Gifte steht nun eine grosse Reihe leicht erweislicher Thatsachen im Widerspruch. Mischt man Benzaldehyd mit Anilin (oder Phenylhydrazin etc.), so condensiren sich beide Substanzen unter Wasseraustritt zu einer neuen Verbindung, dem Benzylidenanilin. Diese Verbindung ist ein einheitlicher Körper, welcher an indifferente Lösungsmittel weder Anilin noch Benzaldehyd abgiebt. Es bedarf erst chemischer Spaltungen, um die beiden Ausgangskörper zu regeneriren.

Es wird also die Entscheidung, ob ein bestimmter Stoff synthetisch an die Zelle gelagert ist, im Allgemeinen nach diesem Princip leicht zu treffen sein, indem man die betreffenden Substrate mit indifferenten Lösungsmitteln von starker Extractionskraft (Alkohol, Aether etc.) behandelt. Injicirt man nun Thieren die verschiedensten Gifte, Alkaloide, Phenole, Anilin, Dimethylparaphenylendiamin, Antipyrin, Thallin etc. und wartet die sich gewöhnlich momentan vollziehende Vertheilung ab, so kann man durch geeignete Extractionsmittel den verschiedenen Geweben leicht das ungeänderte Gift entziehen oder dasselbe, falls es, wie Thallin, Dimethylparaphenylendiamin leicht nachweisbar ist, topisch durch Farbenreactionen in den Geweben auffinden. Am elegantesten sind diese Versuche natürlich mit Farbstoffen auszuführen, da man hier die extractive Entfärbung der Methylenblauhirnrinde oder der Fuchsinniere geradezu spielend verfolgen kann.

Auch noch in anderer Beziehung sprechen die Versuche mit Farbstoffen

---

von ihren sonstigen chemischen Eigenschaften und ausschliesslich bedingt ist durch den Theilungscoefficienten, der ihre physikalische Vertheilung zwischen Wasser und gewissen fettähnlichen Substanzen (Gehirn und Nervenfett) bestimmt. Zu dem gleichen Resultate von den bausalen Beziehungen zwischen Fettlöslichkeit und narkotischer Wirkung gelangte auch H. Overton. Seine Untersuchungen, die in einem besonderen Werke (Studien über die Narkose, Jena 1901) zusammengefasst sind, bezogen sich hauptsächlich auf Pflanzenzellen und kleine, in der Flüssigkeit befindliche Thiere.

gegen einen substitutiven Vorgang. In den basischen Farbstoffen tritt häufig, wenn eine oder mehrere Amidogruppen durch Aldehydreste ersetzt werden, eine Farbenänderung ein. So entstehen aus dem rothen Fuchsin durch Aldehyde violette Farbstoffe. Man hätte nun im Sinne der Löw'schen Theorie erwarten müssen, dass bei Verwendung geeigneter Farbstoffe in irgend einem Falle und irgend einem Organe solche, durch Substitution bedingten Farbenänderungen auftreten. — Ich habe das aber trotz besonders darauf gerichteter Versuche nie beobachtet, weder bei Farbstoffen, die, wie die oben erwähnten, sich mit Aldehyd verbinden, noch auch bei gewissen Farbbasen (z. B. der von Kehrmann durch Entamidiren von Safranin hergestellten Azoniumbasis), welche Amidoreste der verschiedensten Art unter Vertiefung und Veränderung des Farbcharakters aufnehmen.

Ich könnte noch viele Gründe anführen, welche gegen die Löw'sche Theorie sprechen — ich erwähne hier nur die Flüchtigkeit der Wirkung, welche gerade bei den Alkaloiden so häufig zu constatiren ist, weiterhin die schnelle Elimination, welche bei vielen Arzneistoffen gegen eine feste synthetische Verbindung spricht —, ich will nur die vielleicht practisch bedeutsame Thatsache anführen, dass man bei der Construction neuer Arzneimittel gerade bemüht war, Gruppen, welche Synthesen bedingen könnten, durch eine zweckmässige Substituirung zu eliminiren, wie dies z. B. beim Phenacetin der Fall ist, indem durch den Eintritt des Methylrestes und der Acetylgruppe die stark wirkenden OH- und NH_2-Gruppen des Paramidophenols occupirt sind.

So glaubte ich denn mit Bestimmtheit schliessen zu dürfen, dass die Löw'sche Theorie der substituirenden Wirkung der Arzneistoffe keine zutreffende ist.

Damit ist natürlich nicht im Mindesten gesagt, dass reactionsfähige Gruppen, wie sie von Löw im lebenden Protoplasma vorausgesetzt werden, in demselben überhaupt nicht vorkommen können. Man muss sich eben daran erinnern, dass die Condensationsvorgänge nicht eo ipso durch das Vorhandensein zweier condensationsfähiger Körper ausgelöst werden, sondern dass man sehr gewöhnlich das Vereinigungsvermögen durch passende Mittel, Temperaturerhöhung und Zufügung von wasserentziehenden Substanzen, erhöhen muss. Auch in der Praxis des synthetischen Chemikers, der die Stoffe direct oder in concentrirten Lösungen auf einander wirken lässt, sind direct verlaufende Condensationen nicht gerade sehr häufig. Noch mehr verengt sich aber das Gebiet, wenn die Synthese unter Bedingungen erfolgen soll, die denen des lebenden Organismus entsprechen, also in verdünnten Lösungen, bei niederer Temperatur und der Abwesenheit geeigneter Hilfssubstanzen. So vereinigt sich Dimethylamidobenzaldehyd mit Indol schon in verdünnten Lösungen bei gewöhnlicher Temperatur ausserordentlich leicht zu einem rothen Farbstoff, aber nur unter der Bedingung, dass die Lösung geringe Mengen freier Mineralsäure enthält. Fehlt diese oder ist die Lösung gar schwach alkalisch, so bleibt jede Vereinigung aus.

VI.

Andererseits führen diese Betrachtungen ohne Weiteres zu der Anschauung, dass es in gewissen Fällen doch möglich erscheint, durch Zuführung chemischer Körper substitutive Wirkungen innerhalb des Organismus auszulösen. Wenn wir eine solche Synthese erzwingen wollen, wird die Voraussetzung die Wahl geeigneter Substanzen sein, und zwar solcher, die durch ihre chemische Constitution befähigt sind, chemische Wirkungen von grösster Intensität auszuüben. Nach meinen ausgedehnten experimentellen Erfahrungen, die viele Hunderte von verschiedenen Verbindungen umfassen, bin ich nur auf einen einzigen Körper gestossen, dem ich geneigt bin, eine solche substitutive Wirkung auf das Protoplasma zuzuschreiben. Es ist dies das von Gabriel entdeckte und in mustergültiger Weise untersuchte Vinylamin, welches entsteht, wenn man dem Bromäthylamin durch Kali Brom entzieht nach dem Schema:

$$\begin{matrix} CH_2Br \\ | \\ C \end{matrix} = \begin{matrix} CH_2 \\ \| \\ C \end{matrix} \begin{matrix} \diagup H \\ \diagdown NH_2 \end{matrix} + HBr\,^{1})$$

Indessen ist von Marckwald im Jahre 1900/01 der sichere Nachweis erbracht worden, dass dieser Stoff, entgegen der ursprünglichen Annahme, keine Doppelbindung (Aethylenbindung) enthalten kann, da er bei gewöhnlicher Temperatur weder Permanganat reducirt, noch Brom aufnimmt. Er kann mithin nur die Constitution eines Dimethylenamins besitzen: $\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix} \diagup\!\diagdown NH.$

Dementsprechend besteht auch eine völlige Analogie zwischen dem Aethylenimin und dem Aethylenoxyd: $\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix} \diagup\!\diagdown O.$

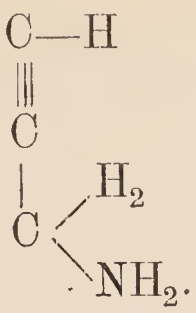
Wir müssen dem in dem Dimethylenimin enthaltenen Dreiring entsprechend der Bayer'schen Spannungstheorie eine ausserordentliche Spannung zuschreiben, die auch darin zu Tage tritt, dass dieser Stoff eine ausgesprochene Neigung zeigt, durch Addition von Säureresten und unter Sprengung des Ringes in die offene Kette eines substituirten Aethylamins überzugehen. So wird Chlorwasserstoff unter Bildung von Chloräthylamin, schweflige Säure unter Bildung von Taurin addirt, wie dies von Gabriel schon von Anfang an festgestellt war. Für die grosse Avidität, mit der diese Additionen vor sich gehen, spricht der Umstand, dass selbst in verdünnten wässerigen Lösungen des frisch bereiteten Chlorhydrats binnen wenigen Minuten alkalische Reaction auftritt, die auf die Bildung von freiem und daher alkalisch reagirendem Chloräthylamin zu beziehen ist. In

---

1) Ich habe mir gestattet, diesen Abschnitt entsprechend dem positiven Fortschritt unserer Kenntnisse, den wir Marckwald zu verdanken haben, in modificirter Form wiederzugeben.

ganz analoger Weise reagirt das Aethylenoxyd. Es tritt diese Fähigkeit in sehr überraschender Weise dadurch zu Tage, dass dieser neutrale Körper nach Art freien Alkalis aus Chlormagnesium Magnesia, aus Eisenchlorid Eisenoxyd ausfällt, indem er durch Addition des Salzsäurerestes in Chloräthylalkohol übergeht.

Es sind nun diese beiden Substanzen, Aethylenimin und Aethylenoxyd, hochtoxische Verbindungen, wie von mir und Levaditi festgestellt worden ist. Besonders interessant sind die durch Dimethylenimin bedingten pathologisch-anatomischen Veränderungen. Dasselbe ruft bei den verschiedensten Thieren (Maus, Kaninchen, Hund, Ziege, Meerschweinchen, Ratte) in Dosen, die den Tod nach $1^1/_2$—2 Tagen oder nach längerer Zeit hervorrufen, eine totale Nekrose der Nierenpapille hervor. Beim Kaninchen wurden von Levaditi (Archives internat. de pharmacodynamic Bd. VIII 1901) ausserdem noch schwere Veränderungen, die sich vom Nierenbecken bis zur Urethra herab erstreckten und die in Nekrose des Deckepithels, Blutungen und Oedemen bestanden, constatirt. Jeder, der diese in der ganzen Pathologie einzig dastehenden Veränderungen kennen lernt, wird eo ipso zu der Vermuthung gedrängt werden, dass die Localisation auf einen directen Angriff des Vinylamins auf die betreffenden Epithelien zurückzuführen ist, indem entsprechend dem chemischen Charakter eine Aethylamidogruppe in die Constitution des Protoplasmas eintritt. Es spricht für die Vermuthung, dass zu diesem Phänomen nur der reactionsfähige Dreiring, nicht aber die Aethylenbindung ($CH_2 = CH_2$) befähigt ist, insbesondere auch der Umstand, dass das Neurin (Trimethylvinylammoniumhydroxyd), welches durch eine erschöpfende Methylirung des Dimethylenimins gewonnen werden kann, in ganz anderer Weise wirkt. Dass es sich in diesem Falle um eine typische Aethylenbindung handelt, ist durch das Verhalten gegenüber Brom und Kal. hypermanganic. sicher nachgewiesen. Dass das Neurin eine ausserordentlich toxische Substanz ist, ist ja längst bekannt. Ausser der klinisch-toxicologischen Erscheinungsform ist das Neurin im Gegensatz zum Dimethylenimin charakterisirt durch eine ausserordentliche flüchtige Wirkung. Die Vergiftungserscheinungen treten rapide auf und verschwinden ebenso schnell, ohne dauernde Schädigungen, insbesondere Papillenzerstörungen zu hinterlassen. Im Gegensatz hierzu ist das Vinylamin durch eine langsam auftretende Wirkung, die bei kleinen Dosen eine Incubationszeit von mehreren Stunden aufweisen kann, und durch die dauernde Schädigung des Organismus charakterisirt. Von anderen ungesättigten basischen Stoffen, die ich zum Vergleich mit dem Vinylamin untersucht habe, erwähne ich das Camphylamin, dem nach Duden die Constitution $C_8H_{14}\begin{cases} C-NH_2 \\ \| \\ CH \end{cases}$ zukommt, ausserdem das Allylamin mit doppelter Bindung (Aethylenrest): $\begin{matrix} CH \\ \| \\ CH \\ | \\ C \end{matrix}\!\!\begin{matrix} \\ \\ \diagup\!\!\diagup H_2 \\ \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$ und das Propargylamin, welches

den Acetylenrest enthält: 

Alle diese Stoffe zeigten bei einem flüchtigen Charakter der Allgemeinerscheinungen Freibleiben von dauernden organischen Schädigungen. Ich glaube daher, dass die chemische Avidität der doppelten und dreifachen Bindung nicht ausreicht, um substitutive Wirkungen auf das Protoplasma auszuüben. Bestärkt werde ich in dieser Ansicht durch den Umstand, dass die Blausäure, welche dank ihrer dreifachen Bindung: zu den reactionsfähigsten Substanzen der Chemie gehört, im Thierkörper trotzdem nicht verankert wird, wie aus den oben erwähnten Feststellungen Geppert's hervorgeht.

Wenn wir nun bedenken, dass Körper, die doppelte oder dreifache Bindungen enthalten, gewöhnlich viel stärker giftig sind, als die entsprechenden gesättigten Substanzen,[1]) so werden wir diese höhere Giftigkeit nach den obigen Ausführungen nicht auf eine Verankerungsfähigkeit, sondern darauf zurückzuführen haben, dass die ungesättigten Gruppen auxotoxe Eigenschaften haben, d. h. dass sie befähigt sind, die Giftigkeit zu steigern, wenn sie in Complexe eintreten, die an und für sich schon gewisse toxische Fähigkeiten besitzen.

Besonders hervorheben möchte ich, dass alle bisherigen Betrachtungen nur auf körperfremde organische Substanzen zu beziehen sind. Dagegen müssen wir annehmen, dass alle Stoffe, welche in den Bau des Protoplasmas eintreten, chemisch vom Protoplasma fixirt werden. Von jeher hat man unterschieden zwischen assimilationsfähigen Substanzen, die der Ernährung dienen und mit dem Protoplasma eine dauernde Verbindung eingehen, und körperfremden Stoffen. Niemand glaubt, dass das Chinin und ähnliche Substanzen assimilirt werden, d. h. in die Zusammensetzung des Protoplasmas eintreten. Dagegen werden die Nährstoffe in der Zelle gebunden, und diese Bindung muss als chemische angesehen werden. Man kann die Zuckerreste nicht mit Wasser den Zellen entziehen, sondern muss sie erst durch Säuren abspalten, um sie in Freiheit zu setzen. Nun setzt aber eine solche chemische Verankerung, wie jede Synthese, das Vorhandensein zweier bindender Gruppen von maximaler chemischer Verwandtschaft voraus, die auf einander eingestellt sind. Die in den Zellen gelegenen, Nährstoff bindenden Gruppen bezeichne ich als „Seitenketten“ oder „Receptoren“, während ich diejenigen des Nahrstoffmoleküls „haptophore“ Gruppen genannt habe. Ich nehme also an, dass das lebende Protoplasma mit einer grossen Reihe solcher „Seitenketten“ ausgestattet ist, die durch ihre chemische Constitution befähigt

1) Neurin ist 20 mal so giftig als Cholin (Trimethyläthylammoniumhydroxyd); Allylalkohol 50 mal giftiger als Prophylalkohol; cf. auch Löw, Natürliches System der Giftwirkungen. 1893. S. 95.

sind, die verschiedenen Nährstoffe zu verankern und damit die Voraussetzung des cellularen Stoffwechsels darstellen. Diese Anschauung über den Bau des Protoplasmamoleküls stellt die Basis dar, auf der es mir gelungen ist, auch die Wirkung der Toxine und den bis dahin so räthselhaften Vorgang der Antikörperbildung dem Verständniss erheblich näher zu rücken. Ebenso wie den Nährstoffen vindicire ich auch den Toxinen bestimmte haptophore Gruppen, die durch das Eingreifen in die entsprechenden Receptoren der Zellen die Giftwirkung bedingen und dadurch, dass sie diese Receptoren ausser Function setzen, deren Neubildung und schliessliche Abstossung in die Blutbahn veranlassen. Die in der Blutbahn befindlichen Receptoren sind die Antitoxine. Diese meine Theorie, die als „Seitenkettentheorie“ bekannt ist, hat sich in den Händen der meisten Forscher aufs Beste bewährt, da sie die so mannigfachen Immunitätsreactionen in einheitlicher Weise auf einfachste Vorgänge cellularen Lebens zurückführt.[1])

Ich nehme also haptophore Gruppen ausschliesslich bei solchen Verbindungen an, die, wie die Nährstoffe, in den Verband des Protoplasmas eintreten oder, wie die grosse Reihe von giftigen und ungiftigen Stoffwechselprodueten lebender Zellen, eine nahrstoffähnliche Bindung erfahren.

Der tiefergreifende Unterschied zwischen den beiden Körperklassen tritt in eklatantester Weise dadurch zu Tage, dass eben nur die mit haptophoren Gruppen versehenen Substanzen befähigt sind, immunisatorisch die Auslösung von Antikörpern zu veranlassen. Dagegen ist es bisher trotz der grössten Mühe weder mir noch Anderen gelungen, mit Alkaloiden, Glykosiden oder Arzneistoffen von bekannter chemischer Constitution eine irgendwie nennenswerthe Antikörperproduction hervorzurufen.

VII.

Bei der besprochenen grossen Reihe von chemisch definirten Giften, Arzneimitteln und Farbstoffen kommt bis auf ganz spärliche Ausnahmen ein auf synthetischen Vorgängen beruhender Eintritt in das Protoplasmolekül nicht in Frage. Da aber trotzdem fast die Mehrzahl aller körperfremden Substanzen eine typische Selection in den Geweben zeigt, so tritt jetzt die Aufgabe an uns heran, die Ursachen dieser electiven Wirkungen klarzulegen. Wir gehen auch bei diesen Betrachtungen am besten von den Erscheinungen aus, die sich beim Färbungsvorgang abspielen. Wenn eine Baumwollenfaser aus einer millionenfach verdünnten Lösung von Picrinsäure den Farbstoff mit intensiver Färbung in sich aufstapelt, wenn bei vitaler Zuführung die Nervenendigungen das Methylenblau aufspeichern, oder wenn bei Alkaloidvergiftungen gewisse Nervencentren specifisch und isolirt reagiren, so sind das offenbar Vorgänge, die ihrem Wesen nach analog

1) Ich begnüge mich hier mit diesen Andeutungen und verweise im Uebrigen auf meine späteren ausführlichen Darstellungen: 1. On Immunity etc., Croonian Lecture, Proceedings of the Royal Soc. Vol. 66. 1900. 2. Schlussbetrachtungen zur Anämie; Nothnagel's Handbuch. Bd. VIII. 1901. 3. Die Schutzstoffe des Blutes. Dtsch. med. Wochenschr. 1901. No. 50—52.

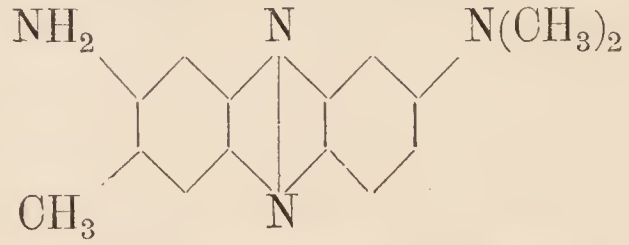
sind. Es dürfte daher nothwendig sein, mit kurzen Worten auf die Anschauungen, welche über das Wesen des Färbeprocesses herrschen, einzugehen. Die rein mechanische Auffassung, die alles auf die physikalischen Vorgänge der Flächenanziehung, Adsorption, zurückführte, dürfte wohl für die substantiven Färbungen im Allgemeinen verlassen sein. Es bleiben daher nur zwei Erklärungsmöglichkeiten übrig, von denen jede für bestimmte Fälle die zutreffende sein kann. Die erste Erklärung, als deren wissenschaftlicher Hauptvertreter insbesondere Knecht bezeichnet werden muss, geht von der Annahme aus, dass bestimmte Bestandtheile der Fasersubstanzen mit dem Farbstoff unlösliche salzartige Verbindungen eingehen, die man gewöhnlich als Lackverbindungen bezeichnet. Gestützt wird diese Anschauung durch die Thatsache, dass man durch Behandeln mit Alkalien aus Wolle eine Säure, die Lanuginsäure, aus der Kernsubstanz Nukleinsäuren darstellen kann, welche die Eigenschaft besitzen, die Salze von basischen Farbstoffen auch in sehr verdünnten Lösungen auszufällen. Analoge Verhältnisse kommen bei vitalen Färbungen in ausgedehntem Maasse vor. Ich erinnere hier nur daran, dass man nach den Untersuchungen von Pfeffer bei der vitalen Färbung von Pflanzenzellen sich häufig davon überzeugen kann, dass die Färbung durch ausfallende Körnchen des schwer löslichen gerbsauren Methylenblaus bedingt ist. Es ist selbstverständlich, dass auch bei höheren Thieren Secretsubstanzen, die in der Zelle vorhanden sind und lackbildende Fällungsmittel darstellen, bei der Localisation eine Rolle spielen können.

Die zweite Theorie, die den Färbungsvorgang mit der starren Lösung in Zusammenhang bringt, verdanken wir den genialen Untersuchungen O. N. Witt's. Witt geht von der Thatsache aus, dass Seide, welche mit Rhodamin gefärbt ist, eine prächtige Fluorescenz aufweist. Das Rhodamin zeigt aber nur in Lösung Fluorescenz, während es im trockenen Zustande auch bei feinster Vertheilung nur von rein rother Farbe erscheint. Auf Grund der Fluorescenz nimmt nun Witt an, dass der Farbstoff mit den Fasern der Seide ein homogenes Gemisch bildet, d. h. in gelöster Form vorhanden ist. Da die Faser nun eine feste Substanz darstellt, so handelt es sich um den Zustand, den man seit van t'Hoff als „feste Lösung" bezeichnet. Die verschiedenen Nuancen, die derselbe Farbstoff bei verschiedenen Faserarten oft hervorruft, finden ihr Analogon darin, dass sich dieselbe Substanz in verschiedenen Lösungsmitteln mit ganz verschiedener Nuance lösen kann, wie dies vom Jod bekannt ist. Witt glaubt also, dass der Färbungsvorgang ganz so verläuft, wie wir dies bei der Vertheilung eines Stoffes in zwei verschiedenen Lösungsmitteln sehen. Lösen wir Anilin in Wasser, so schüttelt Aether das Anilin vollkommen aus, weil die Lösungsfähigkeit des Aethers eben eine grössere ist, als die des Wassers. Im Färbungsprocess tritt eine solche grosse Lösungsdifferenz darin zu Tage, dass die eingeführten Stoffe das Farbbad vollkommen erschöpfen. Ist die Lösungsdifferenz dagegen eine geringere, wie z. B. bei dem System Wasser, Aether und Resorcin, so tritt eine Vertheilung des Resorcins zwischen beiden Flüssigkeiten ein, nach einem für jeden einzelnen Fall mathematisch bestimmbaren Vertheilungsgesetz. In der Färberei entsprechen

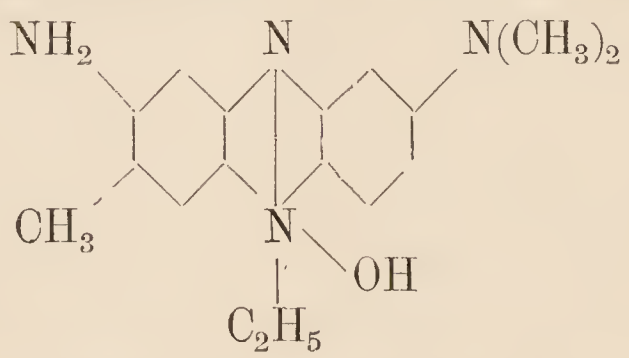
diesem Typus die sogenannten schlecht ziehenden Farbstoffe, bei denen eine Erschöpfung der Farblösung unter gewöhnlichen Umständen nicht erfolgt und erst durch geeignete lösungsbeschränkende Zusätze (Salzfarben etc.) forcirt werden kann.

In den Eingangsbetrachtungen habe ich schon kurz erwähnt, dass alle neurotropen und lipotropen Stoffe durch Einführung des Sulfosäurerestes die Fähigkeit, Gehirnsubstanz und Fett zu färben, einbüssen. Prüft man diese Substanzen im Reagensglase, so constatirt man, dass durch die Substitution der sauren Gruppe auch die Fähigkeit der Aether- resp. Fettlöslichkeit aufgehoben wird. Während z. B. Flavanilin aus alkalischer Lösung mit Leichtigkeit in Aether übergeht, wird von der Flavanilinsulfosäure keine Spur aufgenommen.

Noch einen anderen interessanten Fall möchte ich hier anführen. Derselbe betrifft die von mir gefundene Färbung durch Neutralrot, dem die Formel zukommt:



Dieser Stoff, sowie eine Reihe von Derivaten, z. B. das violette Dimethylneutralroth, in dem die Wasserstoffreste der zweiten Amidogruppe durch zwei Methylgruppen ersetzt sind, dann das gelbrothe Diamidophenazin haben alle die Eigenthümlichkeit, die Granula der Zellen in intensivster Weise zu tingiren. Dagegen ist die Verbindung:



in welcher in einen der mittelständigen Aminreste ein Aethylrest eingetreten ist, der der betreffenden Gruppe den Character einer Ammoniumbasis verleiht, absolut nicht mehr im Stande, die Färbung auszuführen. Während alle Granula färbenden Phenazinderivate aus schwach alkalischer Lösung quantitativ ausgeschüttelt werden, geht von der zur Saffraninreihe gehörigen Ammoniumbasis auch nicht eine Spur in Aether über.

Es besteht aber zwischen Löslichkeit im Reagensglas und Aufnahmefähigkeit im Organismus ein ganz enger Zusammenhang, den ich schon vor 15 Jahren erkannt habe. Wir müssen eben gewissen fettähnlichen Substanzen des Nervensystems ebenso wie dem Fett der Fettzellen die Fähigkeit eines grossen Lösungsvermögens vindiciren, welche bewirkt, dass in dem betreffenden System diese Stoffe gespeichert werden, wie die Alkaloide im Aether bei dem Stas-Otto'schen Verfahren.[1])

1) Overton hat dieses Verhältniss besonders eingehend studirt. Er bezeichnet die als Extractionsmittel dienenden Stoffe des Gehirns als Gehirnlipoide. Als solche fungiren insbesondere Cholestearin und Lecithin. Overton unterscheidet bei den Alkaloiden schwach basische und stärker basische Substanzen. Erstere werden ausgeschüttelt, wie die indifferenten

Wenn wir die ausserordentliche Mannigfaltigkeit der körperfremden Substanzen einerseits, den verschiedenen Chemismus der in die Zusammensetzung des Organismus eintretenden Gebilde andererseits ins Auge fassen, so wird man nicht erwarten dürfen, dass ein einziges Princip in starrer Form für die Selection maassgebend sein müsse. Dass bei einer grossen Reihe von Substanzen, die vital sich in Fett oder fettähnlichen Stoffen localisiren, ein Ausschüttelungsvorgang in reiner Form stattfindet, wird wohl ebenso wenig, wie die Bildung von schwer löslichen Salzen von der Hand zu weisen sein.

Weiterhin können beide Vorgänge gemeinschaftlich in Action treten, wie dies auch Knecht beim Färbungsprocess annimmt, in der Weise, dass die lackbildende Componente schon als solche in dem Gewebe in einer solch innigen molekularen Mischung enthalten ist, wie sie die starre Lösung charakterisirt. Es wird dann die resultirende Selection auf eine Combination von Salzbildung und starrer Lösung zurückzuführen sein. In vielen Fällen wird aber die Entscheidung, ob starre Lösung oder Salzbildung, resp. Doppelsalzbildung vorliegt, ausserordentlich schwer zu treffen sein, zumal die Chemie auch bei reinen Körpern diese Frage oft noch nicht entscheiden kann, wie insbesondere aus dem Studium der Mischkrystalle, die ja grösstentheils als krystallinische Lösungen aufgefasst werden, hervorgeht[1].)

Auf jeden Fall also sehen wir, dass auch ohne Intercedenz einer chemisch-synthetischen Verankerung, die Bedingungen für eine selective Speicherung im Organismus in ausreichendem Maasse und in variirter Form gegeben sind[2]). Dass diese Bedingungen ihrem inneren Wesen nach chemischer Natur sind, ist bei den salzartigen Verbindungen selbstverständlich und auch für die Phänomene, wie sie die starre Lösung bedingt, durch das überreiche, hier nur kurz berührte That-

---

Narcotica, während die stärker basischen, mit Bestandtheilen der Zelle salzartige, leicht dissociationsfähige Bindungen eingehen. Es würde mithin nach Overton's Anschauungen in dem einen Falle der Knecht'sche, in dem anderen der Witt'sche Erklärungsmodus zur Geltung gelangen.

1) Wenn zwei Verbindungen, die in ihrer chemischen Constitution gewisse Aehnlichkeit haben, wie z. B. Benzol und Pyridin; Stilben, Benzylidenanilin und Azobenzol; Fluoren und Diphenylenoxyd mit einander Mischkrystalle bilden, so wird man dies bei den nahen chemischen Beziehungen leicht verstehen und auf „isomorphogene" Gruppen beziehen können. Aber es krystallisiren auch vielfach Substanzen mit einander aus, die in der Configuration ihrer Moleküle die weitgehendsten Differenzen zeigen, wie z. B. Phenol mit Harnstoff, Chloroform mit Salicylid, Triphenylmethan mit Benzol. Besonders wichtig sind die krystallinischen, feurig gefärbten Verbindungen, welche die Pikrinsäure mit einer grossen Reihe von Kohlenwasserstoffen einzugehen im Stande ist. Untersuchungen über die basischen Eigenschaften des Sauerstoffs (v. Baeyer), resp. des Kohlenstoffs (Kehrmann und Baeyer) lassenn und erartige Krystallbildungen, wie sie z. B. zwischen Ferrocyanwasserstoffsäure und Aether etc. etc. zu Stande kommen, als Analoga einer Salzbildung erscheinen.

2) Ich verweise hier auf die ausserordentlich interessanten Untersuchungen Spiro's (Ueber physikalische und physiologische Selection, Habilitationsschrift, Strassburg 1897), in denen der Autor, von ganz anderen Gesichtspunkten ausgehend, vielfach zu denselben Anschauungen gelangt ist wie ich. Zur Zeit meines Vortrages war mir diese im Buchhandel nicht erhältliche Arbeit noch nicht bekannt.

sachenmaterial ausserordentlich wahrscheinlich gemacht. Wenn wir nun die für die Distribution maassgebenden Gesetze nach diesen Gesichtspunkten betrachten, so wird es uns gar nicht mehr Wunder nehmen, dass bei der Localisation der körperfremden Substanzen synthetische Vorgänge so gut wie keine Rolle spielen. Nehmen wir z. B. das Methylenblau, so sehen wir ohne weiteres, dass wir eine sehr grosse Reihe von verschiedenen Flüssigkeiten auffinden können, die im Stande sind, das Methylenblau auszuschütteln. Andererseits kennen wir eine grosse Reihe von Säuren, die, wie die Pikrinsäure, Phosphormolybdänsäure, Ueberschwefelsäure, befähigt sind, das Methylenblau in unlöslicher Form auch aus ganz verdünnten Lösungen zur Ausscheidung zu bringen. Dagegen erweist sich für synthetische Eingriffe dieser Farbstoff so gut wie unzugänglich, indem alle Anstrengungen der Chemiker, andere Gruppen in das fertige Molekül einzuführen, bis auf eine Ausnahme (Nitromethylenblau), vollkommen gescheitert sind. Wenn wir nun bedenken, dass bei diesen chemischen Proceduren die stärkst wirkenden Agentien, Schwefelsäure und hohe Temperaturen, zur Anwendung gelangen können, so wird es keinem Denkenden auffällig erscheinen, dass das Methylenblau im Organismus überhaupt nicht synthetisch verankert werden kann. Dagegen erklärt sich die reichhaltige Distribution des Methylenblaues in einfachster Weise durch die in so reicher Fülle gebotenen Localisationsmöglichkeiten.

Synthetische Vorgänge, wie sie bei der Nahrungsmittelaufnahme und beim Assimilationsvorgang, beim Wachsthum der belebten Materie statt haben, sind an die Existenz bestimmter chemischer Gruppen „der Receptoren“ gebunden, die mit den geeigneten haptophoren Gruppen der Nährstoffe, resp. der Toxine eine Synthese eingehen können, auf Grund der beiden specifisch auf einander adaptirten Gruppen (Schloss und Schlüssel, E. Fischer). Im schroffen Gegensatz zu der Avidität, mit welcher das lebende Protoplasma die ihm nothwendigen Nährstoffe an sich reisst, steht das Widerstreben der belebten Materie, körperfremde Materialien in sich aufzunehmen. Schon in den allerersten Zeiten der Histologie galt das Axiom, dass die lebenden Zellen überhaupt nicht färbbar wären. So hatte Gerlach gezeigt, dass eine Amöbe aus Carminlösung keinen Farbstoff aufnimmt, dagegen sich sofort färbt, wenn sie abstirbt. Die spätere Zeit hat nun — und ich darf wohl an dieser Stelle mich als einen der Hauptbetheiligten bezeichnen — eine Reihe wichtiger vitaler Färbungen (Neutralroth, Methylenblau, Brillantcresylblau) kennen gelehrt, aber eine genauere Analyse dieser Erscheinungen zeigt doch (ich stimme in diesem Punkte vollkommen mit Galeotti überein), dass das, was sich bei Verwendung der verschiedensten Farbstoffe in der lebenden Zelle färberisch darstellen lässt, nicht das functionirende Protoplasma anbetrifft, sondern seine unbelebte (paraplastische) Umgebung und die in derselben befindlichen Abscheidungen (Granula etc.).

VIII.

Welche praktischen Consequenzen lassen sich nun aus diesen Anschauungen ziehen? Wir sehen, dass Arzneistoffe, wie die Mehrzahl der Narcotica, überhaupt

die grosse Zahl der neurotropen und lipotropen Stoffe, durch einen Ausschüttelungsprocess localisirt werden. Es werden nach dem oben Gesagten an einer bestimmten Stelle des Organismus nur solche Stoffe fixirt werden können, die sich in die Moleküle der recipirenden Verbindungen so einfügen, wie eine Mosaikplatte in ein bestimmtes Mosaikfeld. Derartige Configurationen sind aber nicht auf einen einzelnen Körper beschränkt, sondern umfassen meist eine grosse Gruppe verwandter Substanzen. Besonders wichtig waren für mich in dieser Hinsicht die Untersuchungen über die Wirkungsweise des Cocains, die ich in Gemeinschaft mit Einhorn, einem der besten Kenner der Alkaloide, durchführen konnte[1]).

Das Cocain ist ein Derivat des Ecgonins, dessen Molekül zwei Gruppen von verschiedener Function enthält, eine Hydroxylgruppe, die sich mit Säureresten verbindet, und eine Carbonsäuregruppe, welche mit Alkoholradikalen Ester bildet. Alle Derivate des Ecgonins, in denen beide Gruppen in entsprechender Weise besetzt sind, repräsentiren Körper der Cocainreihe. So fungirt in dem in der Medicin gebräuchlichem Cocain als Säurerest das Radical der Benzoesäure, als Esterbildner die Methylgruppe. Dank den neueren Methoden der Chemie ist es nun möglich gewesen, in das Ecgonin die verschiedensten Radicale einzuführen und so eine grosse Reihe homologer Substanzen darzustellen. Es hat sich dabei bald gezeigt, dass die Substitution des Methyls durch andere Alkylreste, z. B. Aethyl, Propyl, die physiologischen Wirkungen des Cocains gar nicht ändert, wie Falk nachgewiesen und ich selbst bestätigt hatte. Dagegen ist der Säurerest von ausschlaggebender Bedeutung für die anästhesirende Wirkung des Cocains, denn von den verschiedenen Cocainen mit anderem Säureradical (Cinnamyl-, Phenacetyl-, Valeryl-, Phthalylcocain), wie sie von Poulsson, Liebreich und mir untersucht wurden, zeigte nur ein einziges, das Phenylessigsäurederivat, schwach anästhesirende Eigenschaften. Nun hätte man auf Grund dieser toxicologischen Erfahrungen annehmen müssen, dass eben das Benzoylcocain von allen Säurederivaten sich in allen Stücken unterscheide, wenn es mir nicht gelungen wäre, zu zeigen, dass in Hinsicht auf eine andere toxische Wirkung alle genannten verschiedenen Cocaine sich ganz gleichartig verhalten, indem ihnen ohne Ausnahme die Eigenschaft zukommt, bei Mäusen eine eigenartige schaumige Degeneration der Leberzellen hervorzurufen, wie ich sie nur bei Körpern dieser Reihe gesehen habe. Es folgt hieraus, dass gegenüber der Leber alle Körper der Cocainreihe sich gleichartig verhalten. Wir werden daher in Rücksicht auf die Uebereinstimmung in Bezug auf Fällungs- und Lösungsmittel und den identischen Leberbefund annehmen dürfen, dass alle Cocaine von der Leber und daher wohl auch von anderen Parenchymen in gleicher Weise gespeichert werden. Wenn aber nur das Benzoylderivat anästhetisch wirkt, so werden wir uns das so vorzustellen haben, dass das gesammte übrige Molekül nur der Träger ist, welcher das Benzoesäureradikal,

---

1) Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 32. Berichte d. deutschen chem. Gesellsch. Bd. 27. pag. 1870, 1904.

dessen anästhesiophorer Charakter aus den früheren Untersuchungen Filehne's schon wahrscheinlich gemacht war, an die geeigneten Stellen heranbringt. Wenn wir uns diese Verhältnisse an dem grob sinnfälligen Beispiel eine Mosaik wieder klarmachen wollen, so können wir sagen, dass ein Ergänzungsstück in erster Linie eine bestimmte Form haben muss, dass ihm aber zum Zustandekommen des gewünschten Musters auch bestimmte stoffliche Eigenschaften, wie Härte, Farbe, Glanz etc. zukommen müssen. Es wird die Aufgabe der Zukunft sein, die Kenntnisse der wirksamen toxophoren Gruppen auf eine erweiterte Basis zu stellen.

Die ersten grundlegenden Versuche in dieser Hinsicht rühren von Ladenburg her, der nachwies, dass man aus den bei der Spaltung des Atropins erhaltenen Componenten, Tropin und Tropasäure, das Atropin in der einfachsten Weise wieder aufbauen könne. Durch diesen Nachweis, dass das Atropin einen Säureester des Tropins darstellt, war es möglich, eine Reihe homologer Verbindungen, Ladenburg's Tropeine, z. B. Benzyltropein, Salicyltropein, Phenylglycoltropein (Homatropin) zu erhalten. Es ergab sich aus der vergleichenden Untersuchung dieser Stoffe, dass für die mydriatische Wirkung aromatische Oxysäuren, und zwar am Besten solche, in welchen das Hydroxyl, wie bei der Tropasäure, der Phenylglycolsäure in aliphatischer Bindung steht, am günstigsten sind.

In Gemeinschaft mit Einhorn habe ich beim Cocain die Function der Benzoylgruppe dadurch festzustellen versucht, dass ich verschiedene Seitenketten einführte. Es ergab sich hier zunächst, dass die Einführung einer Nitrogruppe in Metastellung die anästhesirende Eigenschaft des Cocains sehr stark beeinflusste, ohne die geschilderte Parenchymschädigung aufzuheben. Die Einführung einer Hydroxylgruppe an derselben Stelle wirkte noch stärker in dieser Richtung, indem die anästhesirende Function geschwunden, die toxische Wirkung auf die Leberzelle herabgemindert war. Ganz unwirksam war das m-Amidococain.

Interessant war es nun, dass man durch Einführung geeigneter Reste in dieses unwirksame Amidococain die Alkaloidwirkung wieder herstellen konnte. So entstehen durch Einführung der Acetyl- und Benzoylgruppe in das Amidococain Cocaine, die zwar nicht anästhetisch wirken, aber in ihrer Wirkungsfähigkeit auf die Leber restituirt sind. Von ganz besonderem Interesse ist es aber, dass das durch Einwirkung von Chlorkohlensäure auf Amidococain entstehende Cocainurethan wieder anästhetisch wirkt und zwar viel stärker als das ursprüngliche Cocain. Wenn wir also Cocain nitriren, zu Amidococain reduciren und zujetzt zum Urethan condensiren, so erscheint die anästhesiophore Gruppe zuerst in ihrer Wirkung abgeschwächt, dann ihrer Wirkung beraubt und zum Schluss verstärkt. Wenn wir erst einen weiteren Einblick in die Function der toxophoren Gruppen, die nach den vorliegenden Erfahrungen schon bei einer Reihe von Alkaloiden, so beim Atropin in der Einzahl, beim Strychnin in der Zahl von zwei, bekannt sind, besitzen werden, dann dürfte eine substitutive Beeinflussung der toxophoren Gruppen, wie ich sie gemeinsam mit Einhorn für

den Benzoesäurerest des Cocains durchgeführt habe, es vielleicht gestatten, die Wirkung der Alkaloide in zweckbewusster Weise zu modificiren.

Weit wichtiger für die synthetische Richtung der Pharmakologie dürfte aber die Kenntniss der Gruppirungen sein, welche für die selective Vertheilung in verschiedenen Organen maassgebend sind. Bei den Nahrstoffen und Toxinen nehme ich an, dass es eine einzelne, bestimmte Gruppe, die haptophore Gruppe, ist, die die Verankerung bedingt. Den körperfremden Substanzen fehlt, wie oben ausgeführt, eine solche Einzelgruppe, und die Gesetze ihrer Vertheilung im Organismus sind abhängig von der combinirten Wirkung der einzelnen Componenten. Für ihre Vertheilung ist also die Gesammtstructur entscheidend, wie sie zahlreichen, zu einer Gruppe gehörigen Substanzen als Typus zu Grunde liegt. Innerhalb dieses Gruppentypus, wie wir ihn bei der Cocainreihe ausführlich geschildert haben, sind dann Modificationen der Einzelcomponenten in weiten Grenzen zulässig. Von diesem Standpunkt ausgehend, ergiebt sich eine neue Methode synthetisch-chemischer Pharmakologie. Will man Organtherapie in diesem Sinne treiben, so wird man zuerst solche Körperklassen aufzusuchen haben, die zu einem bestimmten Organ eine besondere Verwandtschaft haben. Hat man solche Körperklasson aufgefunden, so wird man sie sozusagen als Lastwagen benutzen können, um therapeutisch wirksame Gruppen dem betreffenden Organ zuzuführen. Dass man bei der Wahl dieser Gruppen an gewisse Grenzen gebunden ist und alle Substituentien, welche selber Einfluss auf den distributiven Charakter haben, z. B. Säurereste, vermeiden muss, ist selbstverständlich. Es sind dies Aufgaben, die so ausgedehnt sind, dass sie die Kräfte eines Einzelnen weit übersteigen und das planmässige Zusammenarbeiten von Chemikern und Pharmakologen wünschenswerth machen. Dies ist der Grund, weshalb ich hier meine Anschauungen über den Zusammenhang von Constitution, Organvertheilung und pharmakologischer Wirkung ausführlich erörtert habe. Ich hoffe, dass diese Anschauungen, die aus einem jahrzehntelangen Studium allmälig erwachsen sind, die Fortentwicklung der Pharmakologie fördern werden.